615.4
B24

I. Barbăroșie
E. Diug
N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

Știința
1993

MINISTERUL ȘTIINȚEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI
AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ „N. TESTEMIȚANU"

I. Barbăroșie
E. Diug
N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

BIBLIOTECA
USM «N. TESTEMIȚANU»
572665/2

Chișinău „Știința"
1993

CZU 615.014 (075.8)
B 24

În manual şi-au găsit elucidarea bazele teoretice şi practice ale tehnologiei medicamentelor produse industrial. Sînt prezentate aparatura şi utilajul contemporan, destinate efectuării proceselor concrete, cît şi a celor complexe. Sînt descrise poziţiile contemporane de perfecţionare a tehnologiei medicamentelor industriale.

Manualul este scris în conformitate cu programul analitic "Tehnologia medicamentelor" şi este destinat pentru studenţii de la farmacie.

Recenzenţi: *A. Nistrean, I. Trigubenco, doctori în farmacie, conferenţiari, Iu.Popovici, doctor farmacist la Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi*

Aprobat de Comisia de experţi *Medicină* a Ministerului Ştiinţei şi Învăţămîntului al Republicii Moldova

B $\frac{4104000000 - 62}{M\ 755\ (10) - 93}$ La comandă

ISBN 5-376-01804-0

© I. E. Barbăroşie,
E. M. Diug, N. T. Ciobanu, 1993

PREFAŢĂ

Formele medicamentoase industriale (specialităţile) alcătuiesc în receptura farmaceutică circa 80% şi numărul lor mereu tinde să se mărească. În legătură cu aceasta, o deosebită însemnătate la ora actuală are disciplina de specialitate a farmacistului – tehnologia medicamentelor industriale, scopul însuşirii căreia este de a solicita studenţii de la farmacie să prepare în condiţii de uzină soluţii, comprimate, capsule, supozitoare, soluţii injectabile, soluţii extractive din produse vegetale, să efectueze standardizarea lor şi analiza indicilor tehnologici, să determine influenţa factorilor farmaceutici asupra eficacităţii terapeutice a medicamentelor şi să asigure stocarea lor adecvată.

Actualmente producerea medicamentelor industriale este concentrată, în general, la uzinele farmaceutice care se află în subordonarea Ministerului Sănătăţii. Aceste întreprinderi livrează practic toate grupele de preparate. Unele medicamente se produc la întreprinderile aflate în subordonarea Ministerului Agriculturii şi Alimentaţiei.

Îmbunătăţirea asigurării cu medicamente determină necesitatea măririi volumului de producţie, ridicarea nivelului de deservire, cît şi urgentarea livrării medicamentelor, lărgirea sortimentului formelor medicamentoase ce ar permite medicului să selecteze formele cele mai adecvate, introducerea tehnologiilor progresive.

Obiectul tehnologia medicamentelor industriale se bazează pe cunoştinţele studentului acumulate la aşa discipline ca chimiile organică, anorganică, fizică şi coloidală, farmaceutică, fizică, botanică, farmacognozia etc.

În manual şi-au găsit elucidarea atît formele medicamentoase clasice, cît şi cele contemporane. O atenţie deosebită s-a acordat descrierii utilajului special şi instalaţiilor folosite în industrie la diferite operaţii tehnologice.

Manualul ne oglindeşte concepţiile contemporane şi starea la zi a tehnologiei comprimatelor, drajeurilor, soluţiilor injectabile, tincturilor, extractelor, unguentelor, formelor medicamentoase rectale. Capitolele consacrate producerii comprimatelor şi a formelor medicamentoase injectabile sînt prezentate mai detaliat, deoarece ele ocupă un volum considerabil în tehnologia industrială. De exemplu, comprimatele alcătuiesc circa 50% din tot sortimentul medicamentelor şi volumul lor creşte continuu anual.

Prezintă interes metodele comprimării directe, comprimării separate a substanţelor medicamentoase în comprimate cu multe straturi şi acoperite cu diferite învelişuri, compactarea uscată a substanţelor medicamentoase prin valţare.

La producerea soluţiilor injectabile în fiole se aplică pe larg metoda înfiolării în vid, combinarea metodelor de spălare prin condensarea cu vapori cu cea ultrasonoră şi în turbovid, care de asemenea sînt oglindite pe larg în capitolele corespunzătoare.

Alte teme cum sînt suspensiile, emulsiile, supozitoarele, unguentele etc. sînt prezentate mai succint, subliniind îndeosebi specificul tehnologiei şi utilajul. Studiind aceste teme, studentul trebuie să se bazeze pe cunoştinţele obţinute în cursul tehnologiei medicamentelor în farmacie.

INTRODUCERE

Tehnologia medicamentelor este ştiinţa care studiază noţiunile teoretice şi practice, necesare realizării medicamentelor, şi evaluarea biofarmaceutică a acestora.

Obiectul de studiu al tehnologiei medicamentelor este procesul de transformare a substanţelor medicamentoase în forme medicamentoase apte să fie administrate în scop curativ (aerosoli, soluţii, comprimate, soluţii injectabile, unguente, supozitoare etc.).

Realizarea acestor forme se face pe scară largă, în industria farmaceutică, după formule elaborate în urma studiilor şi verificării lor minuţioase.

Scopul principal al disciplinei este studiul bazelor teoretice şi practice la prepararea medicamentelor finite, al aparaturii şi utilajului tehnologic, destinate evaluării diferitelor procese tehnologice mecanizate, cît şi a celor automatizate, desăvîrşirea formelor medicamentoase şi studierea celor noi.

Cuvîntul *tehnologie*, intrat în limbajul modern, subliniază obţinerea, de obicei pe scară industrială cu mijloace mecanizate şi automatizate, a unor produse farmaceutice sigure, eficace, acceptabile, cu o prezentare ireproşabilă.

Cu toate acestea, denumirea veche de "Farmacie galenică" mai continuă să fie folosită deseori în literatură. Termenul de "farmacie" provine de la grecescul "pharmacon", care înseamnă *remediu, leac, medicament.* Al doilea component al denumirii este dat în cinstea lui Claudius Galenus, celebru medic şi farmacist roman, care a scris pentru prima dată o serie de lucrări importante despre prepararea medicamentelor datorită cărora este considerat drept fondatorul farmaciei.

Tehnologia medicamentelor abordează o serie largă de preocupări destul de diverse cum ar fi: studiul formulării şi al biodisponibilităţii medicamentelor; studiul operaţiilor şi proceselor tehnologice specifice, utilizate la producerea medicamentelor, studiul problemelor referitoare la stabilitatea şi condiţionarea produselor. La acestea se adaugă controlul calităţii medicamentelor.

Calitatea medicamentelor poate fi definită ca fiind suma factorilor care contribuie la siguranţa, eficacitatea şi accesibilitatea produsului. Pentru a realiza aceste deziderate este esenţial să se elaboreze o formulă concepută în mod optim şi o preparare riguroasă, care poate fi realizată întocmai numai în condiţii de uzină specializată. La prepararea medicamentelor se ţine seamă de patru grupe de factori: biofarmaceutici, fizico-chimici, microbiologici şi tehnici. Farmacistul are obligaţia etică şi legală de a furniza medicamente corect dozate, eficace terapeutic, acceptabile pentru pacienţi, stabile chimic, fizic şi microbiologic.

Substanţa medicamentoasă trebuie să atingă scopul urmărit şi să fie eficace în cantitate cît mai mică, pentru a feri organismul de eforturi inutile legate de surplusul de medicament şi procesul biotransformării. Deseori numai o cantitate mică de substanţă medicamentoasă atinge organul ţintă, restul fiind eliminat fără să aibă efect terapeutic.

Această cedare la ţintă este o direcţie nouă care urmăreşte optimizarea administrării medicamentelor.

Un rol deosebit în stabilitatea formelor medicamentoase din punct de vedere fizico-chimic şi microbiologic îl are ambalarea formelor finite.

Partea întîi. **GENERALITĂŢI**

Capitolul 1

ORGANIZAREA PRODUCERII DE MEDICAMENTE ÎN CONDIŢII DE UZINĂ

Majoritatea medicamentelor eliberate din farmacii sînt produse pe cale industrială. Producerea industrială a medicamentelor se caracterizează printr-un grad înalt de dezvoltare, deoarece la baza ei stă folosirea largă a maşinilor, aparatelor, liniilor mecanizate şi automatizate.

Un specific al producerii medicamentelor industriale este profilarea lor într-o ramură, ce înseamnă crearea întreprinderilor specializate pentru producerea unui medicament sau a cîtorva. Actualmente, producerea medicamentelor este concentrată la uzina farmaceutică "Farmaco" din Chişinău, unde se produce majoritatea posibilă de medicamente în condiţiile Republicii Moldova. Celelalte sînt provenite din import din diferite ţări.

Uzina farmaceutică "Farmaco" din Chişinău, de exemplu, este construită pe principiu de secţie: galenică, de comprimate, de fiole şi de ambalare. În cea galenică se produc de obicei extracte şi tincturi, cît şi preparate neogalenice. În această secţie se extrage produsul vegetal prin diferite metode (macerare, percolare, circulare etc.), se fac operaţiile de separare a fazelor lichide de cele solide (decantarea, filtrarea, centrifugarea, presarea), antrenarea etanolului şi a altor extragenţi, evaporarea, uscarea în vid, dizolvarea, amestecarea etc.

În secţia de comprimate se efectuează operaţiile principale: pulverizarea substanţelor iniţiale, amestecarea, granularea şi comprimarea propriu-zisă.

În secţia de fiole se prepară soluţii injectabile în fiole. Aici ciclul de producţie este alcătuit din dizolvarea substanţelor medicamentoase, filtrarea soluţiilor, fabricarea fiolelor, pregătirea lor pentru umplere (spălarea şi alte operaţii), umplerea, sudarea, sterilizarea şi etichetarea.

În secţia de ambalare are loc divizarea şi ambalarea producţiei finite.

Lucrul în secţii se face pe hale, unde se prelucrează un anumit tip de producţie sau se efectuează operaţii anumite.

Fiecare uzină, în afară de secţiile de bază, are şi secţii auxiliare, care îndeplinesc împreună programul de producere prin deservirea lor. Dintre

acestea pot fi menţionate secţia de reparare, cazangeria, secţia de carton, depozitul, transportul etc. Un loc deosebit la uzină îl ocupă laboratorul experimental central (L. E. C.), care rezolvă întrebările legate de modernizarea producerii, şi secţia controlului tehnic (S.C.T.), care se ocupă cu controlul la etapele de producere şi care sancţionează livrarea producţiei finite de la uzină.

Pentru uzinele de înaltă specializare este caracteristică metoda continuă de lucru, mecanizarea maximă a procesului tehnologic şi în unele cazuri automatizarea deplină a producerii. În ele se produc capsule gelatinoase, aerosoli, preparate extractive, stimulenţi biogeni, emplastre, sinapisme, supozitoare etc. O astfel de specializare a uzinelor dă posibilitate de a concentra atenţia asupra elaborării şi introducerii în producţie a tehnologiilor progresiste la acel fel de medicamente şi desăvîrşirii calităţii lui. Principala tendinţă care caracterizează dezvoltarea producerii de medicamente sînt cercetările continue ale noilor forme medicamentoase cu un efect terapeutic mai pronunţat şi nocivitate minimă.

1.1. CONDIŢIILE LIVRĂRII CENTRALIZATE A MEDICAMENTELOR

Pentru prepararea medicamentelor pe cale industrială sînt necesare anumite condiţii:

1) cererea în masă a medicamentului, ce asigură rentabilitatea producerii lui;

2) stabilitatea materiei prime şi a produsului finit. În afară de aceasta, trebuie de avut rezerve necesare de produs finit pentru a asigura la timp şi fără întrerupere cererea în medicamente. Toată perioada aceasta de timp medicamentul nu trebuie să-şi piardă calitatea şi efectul terapeutic. Atare problemă se soluţionează prin utilizarea stabilizatorilor, liofilizării, microcapsulării, acoperirii cu filme de protecţie, crearea ambalajelor speciale etc.;

3) standardizarea materiei prime şi a medicamentelor pentru asigurarea livrării producţiei omogene conform cerinţelor documentelor tehnice de normare prin folosirea tehnologiilor contemporane şi desăvîrşirea producţiei. În acelaşi timp industria farmaceutică are cîteva standarde la una şi aceeaşi formă medicamentoasă care include ingredientul necesar în diferite doze, necesare pentru tratarea bolnavilor.

1.2. PRINCIPIILE GENERALE DE ORGANIZARE A PRODUCERII ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ

Organizarea producerii de medicamente la întreprinderile farmaceutice are particularităţile sale. Pentru asigurarea calităţii înalte a producerii de medicamente şi a rentabilităţii ei, legată de diversele operaţiuni tehnologice, la întreprinderile farmaceutice se foloseşte pe larg principiul muncii separate. Întreprinderile farmaceutice mari au un complex de secţii specializate. Secţia este subdiviziunea de producere de bază a întreprinderii, destinată pentru îndeplinirea unui grup de procese identice (de măcinare, de extragere, de ambalare etc.) sau pentru livrarea producţiei unice (de comprimate, de fiole, de aerosoli etc.). Fiecare secţie are sectoare sau hale, unde se efectuează operaţii unice, care alcătuiesc procesul tehnologic. De exemplu, secţia de înfiolare are sectoarele: de spălare, dizolvare, umplere a fiolelor, sudare, sterilizare etc.

La o asemenea organizare a producerii, o mare însemnătate are planificarea sectoarelor secţiei. Amplasînd maşinile, trebuie de ţinut cont de torentul de producţie, care este una din condiţiile principale pentru sporirea productivităţii muncii în secţie. În caz ideal aceasta este crearea liniilor automatizate în flux, care prezintă o grupă de maşini, aparate contactate şi conjugate între ele astfel încît să îndeplinească consecutiv toate operaţiile tehnologice, transportînd automat producţia după mersul torentului. Bunăoară, linia automată în secţia de înfiolare efectuează spălarea fiolelor, umplerea lor cu soluţie, sudarea, controlul etanşeităţii şi a puritătii soluţiei în fiole ş. a. m. d.

Lucrul întreprinderilor industriale se caracterizează printr-o reglementare strictă şi planificată a producerii, deoarece se prelucrează cantităţi mari de material şi o greşeală cît de mică în tehnologie poate duce la prejudicii materiale mari şi rebut de producere. Pentru orice eventualitate, procesul de producere se efectuează în condiţii concret standarde, care sînt prevăzute de regulamentul industrial.

1.3. PRINCIPIILE DE ELABORARE ŞI AUTORIZARE A MEDICAMENTELOR NOI

Cercetările savanţilor în domeniul elaborării şi studierii medicamentelor se dezvoltă mereu. Aceasta se lămureşte prin creşterea cerinţelor faţă de

Com. 178

produsul finit, de aceea ramura dată a ştiinţei se află mereu în centrul atenţiei savanţilor şi businessmenilor. Rezultatele şi-au găsit oglindire în elaborarea noilor principii de creare a formelor medicamentoase noi şi producerea lor industrială.

Ciclul deplin în elaborarea formelor medicamentoase finite este alcătuit din următoarele etape principale:

1) cercetarea, elaborarea tehnologiei substanţei medicamentoase şi a metodelor controlului analitic;

2) elaborarea conţinutului formei medicamentoase şi tehnologia de preparare a ei, cercetările farmacologice ale substanţei şi ale produsului finit;

3) standardizarea şi metrologia, stabilirea termenului valabil, elaborarea documentaţiei tehnice de normare la substanţă şi la forma medicamentoasă;

4) studierea clinică a medicamentului;

5) realizarea în producere.

Pentru a ameliora cît de puţin situaţia critică din ţară în aprovizionarea cu medicamente a bolnavilor şi cu scopul de a consolida toate forţele ştiinţifice, care activează în domeniile sintezei, cercetării, aprobării şi producerii medicamentelor, în special a celor ce se bazează pe materia primă locală, prin hotărîrea Consiliului de Miniştri nr. 472 din 17 decembrie 1990 în Republica Moldova a fost organizat Centrul Farmaceutic Ştiinţific şi de Producere.

În sarcinile lui de bază intră: cercetarea florei şi faunei locale, ca surse de medicamente pentru oameni şi animale; sinteza şi scriningul substanţelor chimice noi; studierea acţiunii farmacologice în condiţii de laborator a substanţelor cu posibile activităţi biologice obţinute din produse vegetale, ţesuturi animaliere sau sintetice şi testarea lor; studierea chimico-analitică a substanţelor medicamentoase; aprecierea formelor medicamentoase; aprobarea medicamentelor noi şi a formelor medicamentoase respective la voluntari şi bolnavi; pregătirea documentaţiei tehnice de normare (monografie farmacopeică, regulament de producţie etc.) necesară pentru aprobarea în clinică şi producerea medicamentelor; aprobarea clinică a medicamentelor şi formelor medicamentoase noi etc.

Operaţiile cele mai responsabile în elaborarea medicamentelor sînt:

– obţinerea substanţei şi dovada eficacităţii ei biologice, cît şi indicarea evaluării ei faţă de analogi;

– elaborarea componenţei şi tehnologiei formei medicamentoase, studiul interacţiunii dintre substanţa activă şi cele auxiliare şi biotransformarea medicamentului în organismul animalelor şi cel uman;

– standardizarea şi calitatea superioară a substanţei şi formei ei medicamentoase;

– existenţa în producere a tehnologiei şi utilajului corespunzător pentru realizarea în practică a preparatului propus.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cer folosirea diferitelor substanţe auxiliare cu proprietăţi fizico-chimice diferite – purtătoare de medicamente. Cercetătorii acordă o atenţie foarte mare formării complecşilor substanţelor medicamentoase cu biopolimerii, ce permit elaborarea formelor medicamentoase contemporane. Întrebuinţarea polimerilor şi a altor substanţe auxiliare permite elaborarea de forme medicamentoase principial noi cum sînt sistemele osmotice, microsferele cu magnet, care asigură cedarea cu viteză controlată a medicamentului în organism, iar în caz necesar – acţiune prelungită.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cere efectuarea vastelor cercetări farmacocinetice cu studiul particularităţilor membranelor celulare şi transportul substanţelor medicamentoase în organismul uman. De aceea elaborarea unui medicament nou este un proces laborios, care durează circa 10 ani. Din aproximativ 8 000 de substanţe sintetizate sau izolate numai una devine medicament. Din aceşti ani, cercetările cu caracter farmaceutic au o perioadă de circa 5 ani. Din punct de vedere farmaceutic medicamentului trebuie să i se asigure stabilitatea produsului, omogenitatea, disponibilitatea biologică optimă, efecte secundare minime, comoditate în administrare pentru bolnav. Directivele noi de cercetare actuală urmăresc să pună la punct un principiu activ determinat, un preparat din care organismul să aibă un profit cît mai mare.

1.3.1. Autorizarea şi supravegherea medicamentului

Medicamentul de uz uman este orice substanţă, amestec de substanţe sau produse de origine vegetală sau animală, utilizate în vederea modificării sau studierii unui sistem fiziologic sau a unei stări patologice în scopul vindecării, prevenirii sau diagnosticării suferinţelor organismului şi în interesul subiectului căruia îi este administrat medicamentul.

Pentru utilizarea în terapeutică orice medicament trebuie să fie autorizat şi înregistrat de Ministerul Sănătăţii. Autorizarea este actul prin care Ministerul Sănătăţii acordă unităţilor producătoare dreptul de a fabrica medicamentul.

Înregistrarea este operaţia prin care Ministerul Sănătăţii emite actul ce permite deţinerea şi elaborarea de către farmacii şi depozite farmaceutice, precum şi recomandarea şi folosirea de către medici a unui medicament, fabricat în ţară sau provenit din import.

Cererea de autorizare şi înregistrare a unui medicament este adresată Comisiei medicamentului a Ministerului Sănătăţii de către persoana sau instituţia responsabilă de introducerea sa în circuitul terapeutic (fabricant, importator, proprietar, concesionar etc.).

Cererea de autorizare şi înregistrare cuprinde: numele şi adresa solicitantului; numele producătorului şi numărul autorizaţiei sale; denumirea comercială şi internaţională a medicamentului; forma medicamentoasă; compoziţia completă (formula chimică a substanţei (substanţelor) active, excipienţii, denumirea botanică a componentelor şi excipienţii); proprietăţile produsului (clasificarea terapeutică); indicaţii terapeutice; doza,căile de administrare, modul de utilizare; efecte adverse; contraindicaţii, precauţii, interacţiuni, ambalaj; eticheta; termen de valabilitate, condiţii de conservare; înregistrarea în străinătate (ţara, data, numărul autorizaţiei).

La cererea de autorizare şi înregistrare se anexează: cele patru dosare (farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic, clinic), întocmite conform prevederilor din "Norme privind documentaţia necesară pentru înregistrarea medicamentelor de uz uman" care fac parte integrantă din documentaţia necesară; prospectul de ambalaj; descrierea şi prezentarea ambalajului, etichetelor; probe pentru analizele de laborator (fizico-chimică, microbiologică, biologică, galenică), pentru substanţele active, pentru forma în care produsul va fi comercializat şi substanţele de referinţă; proiectul Standardului Tehnic de Normare (pentru produsele indigene); angajamentul de a respecta decizia privind retragerea medicamentului din terapeutică în cazul unei hotărîri a Ministerului Sănătăţii; copia certificatului de înregistrare în ţara de origine pentru produsele farmaceutice străine care urmează a fi înregistrate în Republica Moldova.

Pentru autorizare sînt necesare două etape. Iniţial, la cerere, solicitantul anexează: dosarul farmaceutic, dosarele farmacologic şi toxicologic preclinic. Documentele sînt analizate de comisie. În cazul unor concluzii favorabile, comisia aprobă trecerea la cercetarea clinică, indică şi autorizează clinicile care vor face această cercetare. Probele din medicamentul pregătit pentru cercetarea clinică vor fi analizate la Comisia medicamentului.

Cercetarea clinică se va face în cel puţin trei servicii de specialitate, prin înţelegerea dintre producător şi executant, pe baza unui protocol

aprobat de Comisia medicamentului care va avea dreptul, atunci cînd consideră necesar, să controleze desfăşurarea cercetării clinice.

După efectuarea cercetării clinice Comisia medicamentului analizează rezultatele. Dacă cercetarea s-a confirmat prin protocol şi rezultatele sînt prevăzute, Comisia se pronunţă asupra autorizării şi trimite toată documentaţia la Ministerul Sănătăţii. Dacă efectele terapeutice nu sînt bune sau medicamentul prezintă un raport beneficiu–risc nesatisfăcător, Comisia respinge produsul.

Pentru medicamentele cunoscute şi înregistrate în ţară, prezentate în forme medicamentoase noi şi dozate nou, este necesar dosarul farmaceutic al formei noi, cu justificarea eficacităţii acesteia. În funcţie de produs şi indicaţii terapeutice, Comisia va aprecia,dacă este necesară şi verificarea clinică.

În cazul asocierilor de medicamente cunoscute sînt necesare dosarul farmaceutic al asocierii, dosarul farmacologic preclinic şi toxicologic cu date experimentale obţinute prin administrarea asocierii, dosarul clinic obţinut prin administrarea asocierii (la aprecierea Comisiei medicamentului).

Pentru medicamentele administrării externe locale sînt necesare: dosarele farmaceutic, farmacologic, preclinic cu cercetări adecvate, inclusiv absorbţia după administrarea locală; dosarul toxicologic cuprinzînd toxicitatea acută şi cronică, toleranţa locală, proprietăţile sensibilizante; dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puţin două servicii de specialitate.

Pentru medicamentele care vor fi eliberate fără prescripţie medicală, în general, sînt necesare documentele indicate anterior. În toate cazurile se va prezenta un dosar farmaceutic complet. Dosarele farmacologic şi toxicologic preclinic, dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puţin două servicii de specialitate se vor prezenta la recomandarea Comisiei medicamentului.

În cazul produselor fitoterapeutice este nevoie de dosarul farmaceutic complet. Comisia medicamentului va aprecia pentru fiecare produs, dacă este cazul să se solicite dosarul farmacologic preclinic, dosarul toxicologic preclinic şi dosarul clinic şi va indica modul de elaborare a acestora (numărul clinicilor, bolnavilor, durata administrării etc.).

1.3.2. Procedura de autorizare şi înregistrare

După primirea cererii de autorizare şi înregistrare, secretarul Comisiei medicamentului o prezintă biroului pentru examinare. Cererea acceptată este repartizată după cum urmează:

– Dosarul farmaceutic şi probele pentru analizele de laborator la Centrul

Farmaceutic Ştiinţific şi de Producere. Analizele de laborator sînt obligatorii pentru toate medicamentele care urmează a fi autorizate şi înregistrate, atît din producţia internă, cît şi din import. Institutul (Centrul) avizează Standardul Tehnic de Normare. Dosarele farmacologic preclinic, toxicologic preclinic şi clinic se expediază la colectivele de experţi ale Comisiei. În cazul cînd documentaţia prezentată de propunător este incompletă, cererea este restituită acestuia împreună cu observaţiile şi recomandările corespunzătoare.

Examinarea dosarelor şi analizele de laborator se finalizează în rapoarte încheiate cu concluzii privind avizarea Comisiei în cel mult 3 luni. Întregul material privind un medicament este analizat ulterior în planul Comisiei.

În cel mult 6 luni de la primirea cererii Comisia dă avizul, pe care-l înaintează împreună cu întregul material la Ministerul Sănătăţii, precizînd modul de eliberare a medicamentului.

Ministerul eliberează autorizaţia de fabricaţie şi certificatul de înregistrare. În certificat se va menţiona modul de eliberare a medicamentului (cu sau fără prescripţia medicului) exclusiv prin farmacii sau şi prin alte organizaţii.

În caz de aviz nefavorabil, rapoartele trebuie să cuprindă justificarea aprecierii şi eventuale recomandări. Avizul nefavorabil este comunicat propunătorului de către biroul Comisiei. În decurs de 30 zile de la primirea comunicării, propunătorul poate înainta Comisiei completările necesare reanalizării cererii sau poate solicita să fie audiat de Comisie.

Înregistrarea este valabilă timp de 5 ani. Ea poate fi reînaintată la cererea titularului înregistrării. Pentru reînregistrare titularul se adresează Comisiei medicamentului cu o cerere-tip. O nouă înregistrare trebuie solicitată şi în cazul cînd s-au adus modificări calitative şi cantitative ale unui principiu activ, în posologia, metodele de analiză, termenul de valabilitate, modificări care pot influenţa acţiunea medicamentului, efectele adverse sau contraindicaţiile. Dacă se acordă un nou certificat, înregistrarea precedentă este radiată.

Pentru cazuri deosebite, de medicamente noi, recomandate în boli grave sau pentru care nu există mijloace terapeutice alternative, satisfăcătoare, se poate permite utilizarea înainte de înregistrare, printr-o autorizare provizorie, valabilă cel mult un an, eliberată de Comisia medicamentului. În funcţie de necesităţi Comisia poate prelungi autorizarea provizorie pe perioada de un an.

Cererea pentru înregistrarea produselor homeopatice se adresează Comisiei medicamentului şi trebuie să cuprindă: numele şi adresa solicitantului, numele producătorului şi numărul autorizaţiei sale, denumirea produsului.

La cerere se anexează: 1) *pentru produse fără indicaţii terapeutice:* prezentarea produsului, argumente în favoarea utilizării produsului ca preparat homeopatic (bibliografie homeopatică), calitatea şi controlul materiei prime, deservirea procedeelor de fabricare şi de control, prima diluţie eliberabilă de la care produsul se poate considera netoxic; forme farmaceutice utilizate; 2) *pentru produse cu indicaţii terapeutice:* prezentarea produsului, formula, calitatea şi controlul materiilor prime, descrierea procedeelor de fabricare şi de control, forme farmaceutice utilizate, justificarea indicaţiilor terapeutice prevendicate (testări clinice comparative cu un placebo sau un medicament alopat).

Comisia medicamentului analizează documentele primite şi se pronunţă asupra autorizării produsului, trimite documentaţia necesară autorizării la Ministerul Sănătăţii. Ultimul eliberează autorizaţia de fabricaţie sau certificatul de înregistrare.

1.4. SUPRAVEGHEREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Comisia medicamentului urmăreşte, împreună cu producătorul şi beneficiarul, existenţa, siguranţa şi calitatea tuturor preparatelor farmaceutice (produse din ţară şi din import), precum şi alte acţiuni privind supravegherea medicamentelor.

În acest scop, Comisia medicamentului primeşte de la Institutul de Cercetări Ştiinţifice (centru), instituţii de învăţămînt superior medico-farmaceutic, industria farmaceutică, spitale şi secţii clinice şi de la personalul sanitar informaţii privind reacţiile adverse, intoxicaţii, interacţiuni, precum şi alte observaţii despre medicamente, în cadrul acţiunii de farmacovigilenţă, analizează eficienţa, siguranţa şi calitatea medicamentelor.

1.5. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Nomenclatura medicamentelor prin complexitatea ei formală oglindeşte complexitatea problemelor de fond, pe care le ridică medicamentul modern.

Denumirea chimică sistemică, care redă structura chimică a substanţei medicamentoase, este, de obicei, prea complicată pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

Denumirea generică sau **comună**, de regulă, o prescurtare a denumirii chimice, are caracter oficial. Denumirea generică poate fi internaţională sau oficinală. Denumirea internaţională (DCI – *denominatio communis internationalis*) este propusă sau recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi are ca scop internaţionalizarea denumirilor substanţelor medicamentoase şi se foloseşte în literatura ştiinţifică. Denumirea oficinală este cea prevăzută în farmacopee şi reprezintă denumirea oficială în ţara respectivă.

Denumirea comercială sau **înregistrată** (se notează cu indicativul R) este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentul şi este considerată ca o garanţie a calităţii acestuia. Ea se referă la medicament în forma finală, care cuprinde substanţa sau substanţele active şi substanţe auxiliare, prezentate într-o formă medicamentoasă. Denumirile comerciale sînt larg răspîndite şi se întrebuinţează curent în prescripţie. Ele sînt, de regulă, simple şi uşor de memorat, dar nu întotdeauna adecvate, putînd preta la confuzii, chiar la greşeli terapeutice. Numărul mare al denumirilor comerciale străine reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoaşterea şi recunoaşterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ sînt acidul salicilic, vitamina B_{12} etc., care au peste 100 de denumiri comerciale.

1.6. NORMAREA PRODUCŢIEI DE MEDICAMENTE INDUSTRIALE

Calitatea medicamentelor depinde direct de calitatea produsului vegetal iniţial (conţinutul principiilor active), a preparatelor iniţiale (conţinutul în ele al substanţei pure) şi de puritatea acestora. Impurităţile preparatelor medicamentoase pot fi, în primul rînd, eliminările materialelor din care-i confecţionată aparatura, utilizată la prepararea medicamentelor, şi ale produsului vegetal din care e pregătit. De exemplu, producînd extracte, la extragerea substanţelor active din produsul vegetal sînt folosite percolatoare metalice. Ultimele pot cauza apariţia în extracte a metalelor grele: plumbul din stanare, fierul şi, ce este foarte periculos, arseniul. Produsul vegetal iniţial de asemenea conţine amestecuri de impurităţi de natură minerală şi organică, care într-o măsură oarecare se reflectă asupra purităţii extractului. În sfîrşit, calitatea extractului ca preparat medicamentos depinde de conţinutul necesar în el al substanţelor active.

Calitatea medicamentelor de asemenea depinde şi de metoda lor de preparare. Pot fi folosite produse vegetale calitative, din care poate fi

obţinut medicament necalitativ. Bunăoară, la utilizarea în lucru a părţii aeriene de ruscuţă de primăvară cu o acţiune biologică normală, însă încălcînd regimul uscării în procesul preparării din ea a extractului, se poate obţine medicament cu acţiune biologică scăzută sau chiar lipsită.

Din cele spuse este evident că substanţele medicamentoase iniţiale ori produsul vegetal, materiile prime, cît şi metodele de preparare a medicamentelor trebuie să corespundă unor cerinţe şi norme interne. Această normare necesară se efectuează cu ajutorul îndrumarelor oficiale, numite farmacopei, condiţii tehnice.

Majoritatea substanţelor medicamentoase şi a medicamentelor produse industrial sînt produse departamentale livrate şi administrate cu scop curativ. De aceea toată documentaţia tehnică de normare (DTN) (norme interne) este documentaţie departamentală. Conform standardului departamental, documentaţia tehnică de normare se împarte în următoarele categorii: monografii farmacopeice (MF); monografii farmacopeice temporare (MFT); standarde departamentale (SD), standarde tehnice de ramură (STR).

Monografiile farmacopeice ale preparatelor, cu o prioritate terapeutică însemnată, folosite pe larg în practica medicală şi care posedă indici calitativi, se includ în farmacopeea de stat.

Pentru preparatele medicamentoase produse în serie, acceptate cu scop curativ, se aprobă MF. Pentru remediile medicamentoase, planificate a fi produse în serie, ale noilor substanţe medicamentoase şi produse temporar se aprobă MFT pe termen nu mai mare de 3 ani. MF şi MFT au statutul standardului de stat. În afară de aceasta, toate substanţele medicamentoase, formele medicamentoase şi prescripţiile medicamentelor, incluse în farmacopee, se numesc oficinale. Cele care nu sînt incluse în farmacopee, sînt numite neoficinale.

Monografiile farmacopeice de toate categoriile, după aprobarea lor, se înregistrează de Ministerul Sănătăţii cu adaosul indicelui ministerului, numărul de înregistrare şi ultimele două cifre care indică anul aprobării.

Deci toate medicamentele se produc conform DTN aprobate în ordinea stabilită. Pentru medicamentele prèparate individual în mic, asemenea document este reţeta, pentru cele produse industrial în serie – regulamentul industrial.

1.7. REGULAMENTUL INDUSTRIAL

Regulamentul (din latineşte *regulo* – a regla) reprezintă un ansamblu de reguli, care determină ordinea funcţiilor întreprinderii farmaceutice cu scopul de a livra producţia finită.

57266512

Com. 178

BIBLIOTECA
USM «N. TESTEMIŢANU»

Regulamentul industrial este nu numai un document tehnologic principal. El, totodată, este folosit pentru proiectarea producţiei industriale a produselor medicamentoase (dacă ele se produc pentru prima dată) sau pentru a efectua oarecare schimbări în producerea ce-are loc.

De asemenea pe baza regulamentului industrial: 1) se stabilesc normativele tehnice şi economice, îndeosebi normele de consum al produsului vegetal şi al materialelor; 2) se alcătuiesc instrucţiuni de producere pe securitatea tehnică, sanitaria industrială şi măsuri de combatere a incendiilor; 3) se elaborează măsuri pentru utilizarea deşeurilor de producere, dezintoxicarea şi purificarea scurgerilor industriale şi a smogurilor aruncate în atmosferă. Regulamentele industriale se elaborează de întreprinderile experimentale şi industriale, ori la comanda instituţiilor departamentale de cercetări ştiinţifice şi catedrelor instituţiilor de învăţămînt superior.

Regulamentul industrial este alcătuit din următoarele părţi:

1. *Caracteristica produsului finit* include denumirea (aprobată); modul principal de administrare a produsului; informaţia despre avizele de producere, descrierea scurtă a proprietăţilor produsului; aspectul şi forma ambalajului conform STAS, MF, MFT şi altă DTN. Referitor la forma medicamentoasă se indică: 1) denumirea formei (comprimate, unguente, capsule, soluţii în flacoane ş. a.); 2) conţinutul preparatului – al substanţelor active şi al celor auxiliare în unitatea formei (într-un comprimat, într-un supozitor etc.); 3) descrierea aspectului exterior al formei medicamentoase, caracteristicile organoleptice şi toate proprietăţile caracteristice şi principale ale acestei forme medicamentoase (bunăoară, timpul deformării supozitoarelor, sterilitatea şi lipsa apirogenelor în soluţiile înfiolate etc.); 4) informaţia deplină (formule, masa moleculară relativă şi proprietăţile principale) despre fiecare substanţă care intră în componenţa medicamentelor, în măsura cerinţelor tipice pentru grupe specifice de preparate; 5) informaţia farmacoterapeutică despre întrebuinţarea în practica medicală (indicaţii şi contraindicaţii); condiţiile şi factorii, care accelerează destrucţia preparatelor şi duc la schimbarea proprietăţilor formei medicamentoase şi a substanţelor incluse în forma medicamentoasă.

2. *Schema chimică de producere.* Este caracteristică pentru preparatele sintetice şi chimico-farmaceutice.

3. *Schema tehnologică de producere.* Această parte a regulamentului trebuie să oglindească exact şi consecvent îndeplinirea lucrărilor în producere, fiind separate pe etape şi operaţii tehnologice.

4. *Produse intermediare, materie primă şi materiale.* În formă de tabel se

prezintă datele, care stabilesc cerinţele faţă de calitatea iniţială, de produsele intermediare şi faţă de toate materialele necesare pentru producere (după STAS, MF, MFT şi DTN).

5. *Schema aparatelor de producere şi specificarea utilajului.* În formă de tabel se prezintă lista aparatelor şi a utilajului, numărul lor, materialul din care ele sînt confecţionate şi caracteristica aparatelor cu indicaţia volumului, formei şi a altor deosebiri. În această parte se include şi schema aparaturii de producere, alcătuită din desenul torentului de producere cu imaginea convenţională a aparatelor, însemnate cu litere sau cifre care sînt marcate în desen şi sînt lămurite sub desen. În desen trebuie să fie indicate şi conductele, armatura şi supapele de siguranţă, care au o însemnătate principială la efectuarea corectă şi securitatea procesului tehnologic.

6. *Descrierea procesului tehnologic* se face în corespundere cu schemele aparaturii şi tehnologiei pe etape şi într-o consecutivitate a operaţiilor. Se descriu clar metodele şi condiţiile de încărcare a materiei prime ("prin gura de evacuare a aparatului" din măsurător etc.), ordinea şi condiţiile de efectuare a procesului (încălzirea sau răcirea pînă la o temperatură stabilită), caracterul şi timpul de amestecare, ordinea opririi procesului (culoarea produsului, date reologice, reacţii ale plenitudinii extracţiei etc.), cantitatea produsului primit la fiecare etapă a procesului şi randamentul în procente faţă de cel teoretic, cantitatea produselor intermediare şi alte date principale pentru reglementarea producerii.

7. *Deşeurile de producere, resturile tehnologice şi de ventilare în atmosferă, utilizarea şi dezintoxicarea lor.* Se acordă mare atenţie la întrebarea utilizării maximale (complexă) a deşeurilor. Se arată ordinea neutralizării resturilor toxice.

8. *Controlul producţiei.* În primul rînd, se asigură controlul fiecărei etape. Pentru aceasta se indică "punctele de control" (locul în schema tehnologică, unde se ia proba pentru analiză), descrierea parametrilor de control şi a metodelor de analiză. În cazul cînd la întreprinderi funcţionează sistemul automatizat de comandă, se prevede subsistemul de control.

9. *Tehnica securităţii, securitatea antiincendiară, sanitaţia de producţie.* Se subliniază locurile cele mai periculoase în producere şi se arată instrucţiile corespunzătoare de prevenire şi lichidarea situaţiilor periculoase.

10. *Lista instrucţiilor de producere.* Se are în vedere în principiu instrucţiile tehnologice care detalizează unele operaţii de lucru şi instrucţiile de exploatare a aparatului de control şi a mijloacelor de control automatizat.

11. *Normativele tehnico-economice.* Se menţionează normativele care pot fi atinse garantat de regulamentul dat: randamentul produselor finite şi intermediare în procente faţă de teoretic, normele specifice şi gradul folosirii materiei prime şi a materialelor, normele specifice de consum al cheltuielilor tehnologice de energie (abur, apă, energie electrică, aer comprimat, gaz inert etc.), de muncă la unitate de produs finit. În această parte se oglindeşte nivelul tehnic şi eficacitatea producerii.

12. *Materiale informative.* Anexele la regulament variază în dependenţă de produsul medicamentos,pentru care-i elaborat regulamentul. Destinarea lor este lărgirea cunoştinţelor tehnologice, chimice şi medicale. Ele includ totalurile cercetărilor ştiinţifice efectuate precedent elaborării regulamentului.

Regulamentele se aprobă: cel de laborator – de conducătorul ştiinţific al întreprinderii (instituţiei), care a elaborat regulamentul; cel experimental-industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost încercată instalaţia experimental-tehnologică, după coordonarea acestui regulament cu propunătorul regulamentului de laborator al organizaţiei de proiectare, care va proiecta producerea industrială a preparatului şi a instituţiei centrale a departamentului dat; de lansare – de către conducătorul tehnic al întreprinderii, unde se pune în funcţiune capacitatea de producere, după coordonarea lui cu organizaţia care a elaborat documentaţia de proiecţie tehnică şi instituţia centrală; cel industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost pusă în funcţiune capacitatea de producere, după coordonarea cu instituţia principală.

Regulamentul industrial este un document care la fel ca şi FS sau STAS nu poate fi încălcat. Supravegherea îndeplinirii lui este înfăptuită de SCT, care se supune nemijlocit directorului întreprinderii. Pe măsura necesară în regulament pot fi introduse schimbări şi adaosuri, care se aprobă în aceeaşi ordine ca şi regulamentele înseşi.

Problema principală, atît la elaborarea regulamentului, cît şi la realizarea lui în condiţii de lucru, este crearea unui astfel de medicament care ar corespunde cerinţelor principale moderne.

De aceea cu elaborarea regulamentelor industriale se ocupă colective mari de creaţie, care,în afară de întrebările de ordin tehnic,hotărăsc şi pe cele legate de acţiunea tehnologiei farmaceutice asupra biodisponibilităţii medicamentelor, elaborarea metodelor indiferente de stabilizare şi mărirea termenelor stocării, folosirea materialelor noi pentru ambalare şi a substanţelor auxiliare în calitate de componente active ale medicamentelor.

O dată cu asigurarea biodisponibilităţii, regulamentul industrial trebuie să considere de asemenea şi întrebările legate de economia de producere – respectarea normelor de consum, economia materiilor prime, energiei etc. Toate întrebările vizate sînt realizate şi coordonate, de obicei, la etapele elaborării regulamentului experimental-industrial aşa încît, fiind întocmit în industrie, regulamentul industrial să asigure un ritm maximal de producere prin respectarea tuturor parametrilor necesari.

1.8. PURITATEA MICROBIOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR NESTERILE

În afară de preparatele sterile, într-o măsură chiar şi mai mare, industria farmaceutică produce medicamente nesterile, administrarea cărora nu cere o puritate microbiană înaltă. Comparativ pînă nu demult, organele de resort nu înaintau, în genere, nici o cerinţă faţă de nivelul purităţii microbiene a acestor medicamente. Însă în urma apariţiei diferitelor infecţii, care au fost iniţiate de prezenţa în unele medicamente a unui număr însemnat de bacterii patogene şi ciuperci, a apărut necesitatea stabilirii unor restricţii admise de impuritatea microbiană şi pentru remediile medicamentoase nesterile. De aceea în medicină şi în industria farmaceutică se pun trei probleme însemnate.

Prima problemă – medico-biologică – stabilirea limitelor ştiinţific argumentate ale invaziunii microbiene permise pentru medicamentele nesterile, restricţiilor, atît ale numărului de microorganisme în forma medicamentoasă, cît şi după componenţa speciilor florei microbiene. Deoarece problema purităţii parţiale a remediilor medicamentoase nesterile de invaziunea microbiană a apărut în ultimii 15–20 ani, deocamdată nu sînt primite în toate ţările restricţiile unice de invaziune admise pentru preparatele nesterile. Însă tendinţa unificării cerinţelor există şi se poate presupune că în viitor vor fi elaborate şi primite în majoritatea ţărilor cerinţe apropiate sau unice ale purităţii microbiene a formelor medicamentoase nesterile.

A doua problemă – microbiologică – constă în elaborarea metodelor noi sigure de control al invaziunii microbiene a remediilor medicamentoase finite nesterile care urmăresc, mai întîi, scopul controlului calităţii produsului şi, în al doilea rînd, servesc pentru determinarea acelor materii prime şi substanţe auxiliare, a acelor poziţii şi etape ale ciclului tehnologic de preparare a medicamentelor, care sînt sursele potenţiale existente şi de reducere a invaziunii microbiene ridicate. Controlul microbiologic al

medicamentelor se deosebeşte esenţial de metodele analizei microbiologice tradiţionale a obiectelor de sanitărie şi microbiologie medicinală. Serviciul microbiologic, fiind asigurat cu metode de analiză sigure şi accesibile, trebuie să efectueze controlul culturii microbiene a complexului farmaceutic.

A treia problemă este legată direct de tehnologia preparării medicamentului. Ea consideră atît crearea noilor, cît şi modificarea metodelor şi instalaţiilor cunoscute, care permit micşorarea eficace a invaziunii microbiene a medicamentelor nesterile pînă la nivelul cerut (conform documentelor). Pentru rezolvarea acestei probleme direcţia bazată pe aplicarea în practică a ciclurilor tehnologice aseptice de preparare a medicamentelor, a unor operaţiuni suplimentare (fie tradiţionale, fie modificate, fie noi), care permit sporirea purităţii microbiene în forma medicamentoasă ce se produce, pare a fi cea mai prielnică. În cazul ciclului tehnologic aseptic de preparare a medicamentelor folosirea operaţiunilor suplimentare de decontaminare a microflorei de asemenea este indicată în acele cazuri, cînd conform datelor analizei microbiologice, nivelul invaziei microbiene a materiei prime iniţiale este în aşa măsură încît obţinerea produsului finit cu nivel microbian de puritate permis este practic imposibilă. Astfel, combinarea culturii sanitare farmaceutice de producere cu alte procedee suplimentare, orientate spre ridicarea purităţii microbiene, permite a rezolva problema obţinerii de medicamente finite nesterile cu nivel admis de invazie microbiană.

Pentru industria farmaceutică prezintă interes, desigur, procedeele posibile şi căile decontaminării florei microbiene, care însămînţează formele medicamentoase nesterile.

Cazuri de infecţie medicamentoasă au fost înregistrate într-un şir de ţări: Elveţia, Marea Britanie, Danemarca, S. U. A., Australia etc. Cel mai des în preparatele care au dus la maladii se descopereau bacterii din familia Enterobacteriaceae (Salmonella, Escherichia, Cytrobacter, Klebsiella), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus, cît şi unele specii de ciuperci de drojdii şi mucegai. Sursele de invaziune microbiană au fost materia primă de provenienţă naturală, cît şi apa care constituia unul din componentele medicamentului. N-a fost exclusă de asemenea contaminarea secundară a produselor semifinite în procesul fabricării şi la etapa finală de livrare a produselor finite în perioada lor de divizare şi ambalare. Cele mai contaminate sînt talcul, amidonul, gelatina, pulberea cacao, pancreatina, agarul, pepsina. Ceva mai puţin – substanţele sintetice.

Uneori microorganismele sînt cauza instabilităţii fizico-chimice a medicamentelor.

Unele enzime ale bacteriilor, ciupercilor, descoperite în medicamente, pot duce la destrucţia chimică a componenţei preparatului şi nu se exclude formarea produselor toxice. În formele medicamentoase solide riscul descompunerii preparatului de microorganisme nu-i atît de mare, deoarece umiditatea reziduală aproape în toate cazurile este ceva mai mică decît nivelul necesar pentru dezvoltarea lor. Numai în cazul impurităţii înalte a materiei prime sau a uscării produsului semifinit umed la temperatura 20-40°C, cît şi în condiţii nestandarde de stocare a produsului finit (bunăoară, în condiţii ridicate de umiditate a aerului) poate avea loc schimbul proprietăţilor fizico-chimice, biologice, cît şi organoleptice ale preparatului ca urmare a dezvoltării în el a bacteriilor şi ciupercilor. În medicamentele lichide şi moi sînt condiţii mai prielnice pentru creşterea şi dezvoltarea microorganismelor.

În 1975 metodele de determinare a invaziei microbiene a medicamentelor nesterile au fost incluse în *Compendium Medicamentorum*. La baza elaborării restricţiilor pentru invazia microbiană a preparatelor au fost puse recomandările Organizaţiei mondiale a Sănătăţii, conform cărora toate formele medicamentoase nesterile au fost separate pe categorii în funcţie de metoda de administrare; cerinţele purităţii microbiene a preparatelor se diferenţiau în corespundere cu categoria lor. Aşa, în preparatele cu acţiune locală (pe pielea lezată, pe mucoasa rinolaringologică) microorganismele vitale pot fi pînă la 100 în 1 g (ml) al medicamentului, în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae, cît şi Ps. aeruginosa, Staph. aureus. În toate celelalte preparate nesterile pot fi pînă la 1000 de bacterii vitale şi 100 ciuperci (drojdii şi mucegai) în 1 g (ml), în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae şi Ps. aeruginosa, Staph. aureus.

În funcţie de sursa contaminării microbiene şi a căilor de invazie microbiană a preparatului sînt posibile diferite căi de asigurare a nivelului necesar de puritate microbiană a medicamentului. E clar că nivelul final al purităţii microbiene a preparatului depinde de contaminarea componentelor lui şi de puritatea încăperilor de producere, iar în unele cazuri – de probabilitatea dezvoltării microorganismelor, nimerite în produsul semifinit sau articolul final în procesul preparării medicamentului şi al stocării lui. Cînd invazia microbiană depinde, în primul rînd, de materia primă (care poate fi de origine vegetală sau animală) sau de substanţele auxiliare, pentru a obţine un preparat cu nivelul cerut al purităţii microbiene este suficientă epurarea de microorganisme a cîtorva materiale, deseori unul sau două, mai puternic contaminate de microorganisme. Cînd însă contaminarea microbiană sumară a preparatului este funcţia a cîtorva componente sau cînd ea se încorporează

în procedeul preparării, este mai potrivită prelucrarea prin decontaminare a preparatului finit. Alegerea celor mai raţionale căi de purificare poate fi determinată nu numai prin structura preparatului şi a surselor de invazie microbiană, dar şi de sortimentul, volumul preparatelor produse de întreprindere, care trebuie supusă decontaminării, posibilităţile ei tehnologice, economice şi organizatorice.

Desigur că în toate aceste cazuri e nevoie de condiţii maximal aseptice de producere atît din punct de vedere economic, cît şi tehnologic. E mai complicat cînd metodele concrete folosite pentru puritatea microbiană la întreprindere nu se bazează pe puritatea medicamentului, ci a materiei prime sau a produsului semifinit la etapele anterioare ale lanţului tehnologic, iar flora microbiană colaterală poate nimeri în preparat la etapele posterioare de producere sau în acele cazuri, cînd sursa principală de însămînţare este flora microbiană a încăperilor de producere. Vom enumera numai unele metode cu acţiune bactericidă asupra florei microbiene, care însămînţează materia primă şi medicamentele nesterile finite: termică, chimică, acţiunea luminii (iradierea UV) şi radiaţia.

După datele contemporane formele medicamentoase nesterile trebuie să corespundă unor cerinţe faţă de puritatea lor microbiană. Aceste cerinţe puţin diferă în unele ţări şi depind de modul administrării preparatului. Căile de creştere a purităţii microbiene a preparatelor eliberate pot consta în asigurarea purităţii de flora microbiană atît a preparatului finit, cît şi a componentelor lui, în funcţie de sursele invaziei microbiene. Pentru rezolvarea acestei probleme pot fi folosite diferite căi fizice (şi, posibil, într-o măsură mai mică — chimice) cu acţiune bactericidă asupra materiei prime sau a formei finite. În prezent metoda cea mai cu perspectivă de decontaminare a materiei prime, cît şi a medicamentelor prezintă iradierea. Posibil, această afirmare se bazează pe aceea că utilizarea iradierii ionizate este cercetată mai deplin sub toate aspectele — de la cel biologic pînă la cel economic.

Pentru decontaminarea exterioară a formelor finite poate fi utilizată cu succes iradierea ultravioletă. Prelucrarea termică pentru decontaminarea formelor solide şi a unguentelor nesterile pînă în prezent este studiată slab.

Problema ridicării purităţii microbiologice a formelor medicamentoase nesterile poate fi uşor rezolvată prin sursele care le avem astăzi. În industria farmaceutică poate fi utilizat un şir de diverse metode şi căi de decontaminare microbiană, iar unele, desigur, astăzi sînt folosite pe larg în producţie.

1.9. ETICHETAREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Etichetarea medicamentelor se reglamentează de aceleaşi regulamente industriale, MF şi MFT, care corespund medicamentelor date.

Etichetarea poate fi efectuată atît prin lipirea etichetelor, cît şi prin impregnarea pe materialul ambalajului (tuburilor, penalelor metalice sau plastice, fiolelor etc.) a textelor cu vopsea specială care nu se spală.

În ambele cazuri etichetele şi textele conţin următoarele însemnări generale: ministerul, uzina producătoare şi semnul ei comercial, denumirea medicamentului în limbile latină şi naţională; dozarea (conţinutul substanţei active); modul administrării; numărul seriei; numărul adeverinţei de înregistrare; termenul valabilităţii (data producerii şi termenul limitat; se indică luna şi anul); preţul.

Etichetele şi inscripţiile pot conţine şi însemnări adăugătoare cu caracter preventiv, care detalizează, de obicei, condiţiile stocării medicamentului.

Particularităţile etichetării medicamentelor fabricate industrial constau în faptul că, în afara etichetelor sau a însemnărilor, impregnate pe ambalaj, se mai marchează şi cutiile în care ele se aranjează, textul fiind identic.

1.10. FORMELE MEDICAMENTOASE INDUSTRIALE ŞI LOCUL LOR ÎN APROVIZIONAREA BOLNAVILOR

Prepararea medicamentelor în serie la uzine şi întreprinderi mixte (firme) schimbă radical aprovizionarea cu ele a bolnavilor, deoarece întrebuinţarea lor pe larg în practica medicală sporeşte livrarea medicamentelor din farmacii, ce este foarte convenabil mai ales în perioada epidemiilor; ridică calitatea medicamentelor, deoarece în condiţii de uzină cu mult mai uşor, decît în farmacie, se efectuează controlul la diferite etape de producere; îmbunătăţeşte condiţiile de transportare a medicamentelor pentru că ele au o formă raţională, transportabilă, standardă, ambalaj unificat; ieftineşte preţul de cost al medicamentelor, căci în condiţiile uzinei este asigurată folosirea tehnicii moderne la prepararea lor.

Deci este clar că înzestrarea farmaciilor cu medicamente finite ajută la raţionalizarea locului de lucru al secţiei de producere a farmaciilor şi eliberează un număr oarecare de farmacişti, care pînă atunci au fost ocupaţi la prepararea *ex tempore* a medicamentelor. Formele medicamentoase industriale în receptura farmaciilor din Republica Moldova alcătuiesc circa 80%.

Com. 178

Vorbind despre importanţa medicamentelor industriale, nu trebuie de exclus şi receptura extemporală, deoarece unele prescripţii standarde nu pot îndestula necesităţile tratamentului individual. De aceea este firesc faptul că în farmacii, alături de un sortiment mare de medicamente industriale, un loc aparte îl ocupă şi medicamentele preparate *ex tempore*.

- Capitolul 2

STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Experienţa îndelungată a dovedit că medicamentele nu pot fi absolut stabile.

Stabilitatea medicamentelor este limitată de schimbările de natură fizică, chimică şi microbiologică.

Formele medicamentoase reprezintă sisteme disperse instabile şi pot suferi diferite transformări care se supun legilor termodinamice. Numeroase medicamente se găsesc într-un echilibru, dar degradează prin cedarea energiei libere, stare în care valoarea terapeutică este scăzută sau nulă. De aceea, stabilitatea medicamentelor este limitată şi ele sînt considerate stabile o anumită perioadă de timp, perioadă în care corespund exigenţelor farmacopeice sau anumitor norme de calitate. Cea mai importantă prevedere în această direcţie se referă la conţinutul cantitativ al substanţelor medicamentoase, conţinut care trebuie să corespundă normelor standarde. Pentru medicamentele la care nu sînt prevăzute condiţii farmacopeice, se consideră că acestea sînt stabile pînă cînd cantitatea de substanţă activă atinge limita de 90% din cantitatea iniţială.

Astfel stabilitatea unui medicament poate fi definită ca perioada de timp care se scurge de la preparare pînă la data limită la care acesta corespunde încă exigenţelor stabilite oficial. Această perioadă în care un preparat farmaceutic este considerat stabil se numeşte "durată de valabilitate", iar data expirării "termen de valabilitate".

Unele medicamente pot fi stabile timp de mai mulţi ani, iar altele, dimpotrivă, suferă transformări intense şi rapide, şi de aceea pentru ele se stabilesc anumite termene de valabilitate. Astfel, antibioticele, la care în toate ţările se declară termene de valabilitate, după expirarea lor ele nu mai pot fi folosite. Pe eticheta medicamentelor se indică termenul de valabilitate cu scopul combaterii practicii de a folosi sau refolosi medicamentele cu termen expirat.

2.1. FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Stabilitatea medicamentelor poate fi influenţată de o serie de factori interni sau externi care determină şi accelerează degradarea.

Factori interni. În general, medicamentul constituie un complex de ingrediente. Între aceste componente pot avea loc diferite interacţiuni care modifică calitatea iniţială a medicamentului. O asociere adecvată a substanţelor medicamentoase şi auxiliare şi un mod de condiţionare corect poate evita sau limita astfel de interacţiuni nefavorabile.

Factori externi. Un şir de factori externi pot să influenţeze transformările preparatelor farmaceutice: ambalajul, aerul, temperatura, lumina etc.

Ambalajul. Unele substanţe cedate de recipientele din sticlă, ionii metalici cedaţi de recipiente metalice, pluta, cauciucul sau materialele plastice din care sînt confecţionate sistemele de închidere, pot să provoace modificări ale medicamentelor. În acest context farmacopeea prevede că ambalajele nu trebuie să cedeze din componentele lor şi nu trebuie să reacţioneze chimic sau fizic cu substanţele pe care le conţin. Totodată, ambalajele trebuie să fie prevăzute cu sisteme de închidere (dopuri, capace, dispozitive speciale), care să protejeze conţinutul de influenţa agenţilor externi.

Aerul. Prin componentele sale: oxigen, carbon dioxid, umiditate, microorganisme, poate accelera multe fenomene de descompunere, de aceea normele tehnice interne recomandă păstrarea majorităţii medicamentelor în recipiente "bine închise", dotate cu sisteme de închidere adecvate pentru a asigura, pe de o parte, izolarea conţinutului de mediul extern şi evitarea contaminării sau impurificării accidentale, iar, pe de altă parte, pentru a evita unele modificări ale preparatelor: evaporarea solventului, pierderea apei de cristalizare, fixarea oxigenului, a carbonului dioxid sau a umidităţii din aer. Condiţiile de ambalare şi păstrare folosite trebuie să asigure protejarea acestora.

Temperatura. Temperaturile ridicate sporesc viteza reacţiilor chimice de descompunere sau pot produce modificări de natură fizică. Indicaţiile privind respectarea unor anumite condiţii de temperatură la păstrarea medicamentelor sînt întotdeauna prezente în farmacopee. FS XI utilizează o serie de expresii: "la rece" – cînd se înţelege păstrarea între 0° şi 6°C, "la loc răcoros", ceea ce indică o temperatură cuprinsă între 6° şi 15°C şi "la temperatura normală" sau "la temperatura obişnuită", ceea ce indică păstrarea între 15° şi 25°C (subînţelegînd temperatura camerei 20°C).

Lumina este de asemenea un factor de activare a unor reacţii de descompunere. Pentru evitarea influenţei luminii, farmacopeea utilizează expresia "ferit de lumină", prin care se înţelege că recipientele de sticlă trebuie să fie colorate în brun-închis sau să se păstreze la întuneric, în dulapuri închise.

2.2. MODIFICĂRILE MEDICAMENTELOR

În timpul păstrării, medicamentele pot să sufere modificări dintre cele mai complexe şi mai intense datorită unor procese de natură fizică, chimică sau microbiologică.

2.2.1. Modificări fizice

Caracterele fizice ale medicamentului se pot lămuri prin degradările suferite în timpul conservării şi depozitării, ceea ce aduce prejudicii grave calităţii şi ca urmare preparatul nu mai poate fi utilizat.

Modificările fizice mai importante sînt: schimbarea stării de agregare prin volatilizarea unor lichide, lichefierea unor pulberi; modificarea gradului de dispersie la sisteme disperse heterogene, cremarea şi inversia fazelor în emulsii, sedimentarea suspensiilor; modificări datorită cedării apei de cristalizare la preparatele solide sau a fixării umidităţii datorită higroscopicităţii.

2.2.2. Modificări chimice

Schimbările provocate de reacţii chimice sînt de asemenea profunde, afectează calitatea medicamentelor mai mult sau mai puţin intens, în dependenţă de viteza de reacţie. Astfel de degradări au loc în mediu lichid şi, în primul rînd, în soluţii apoase.

Hidroliza este o reacţie des întîlnită care produce degradări importante, deoarece foarte multe substanţe medicamentoase sînt sensibile a fi modificate prin acest mecanism avînd loc dedublări cu formare de substanţe mai puţin active sau complet inactive. Hidroliza prezintă importanţă pentru o serie de grupe de substanţe organice: esteri, amide, lactone, eteri, combinaţii halogene.

Oxidarea este de asemenea un proces chimic important care transformă aldehidele, eterii, acizii carboxilici nesaturaţi şi esterii acestora.

Un proces deosebit îl prezintă problema autooxidării grăsimilor şi a uleiurilor.

Racemizarea este o modificare întîlnită la medicamentele optic active, deoarece formele *levo* ale substanţelor sînt mai eficace decît cele *dextro*.

Medicamentele pot fi contaminate cu diferite microorganisme: bacterii, drojdii, ciuperci şi chiar alge. Prezenţa unor microorganisme sau a unor produse de metabolism al acestora (toxine, substanţe pirogene) face ca preparatele să devină toxice pentru organism. Bineînţeles că bacteriile patogene nu trebuie să fie prezente în preparatele medicamentoase. Drojdiile şi ciupercile pot găsi condiţii favorabile de dezvoltare în unele medicamente cărora le provoacă alterări ce se manifestă prin schimbarea aspectului şi a caracterelor chimice şi fizice iniţiale.

Formele medicamentoase pot fi contaminate cu microorganisme, dacă nu au fost obţinute din substanţe sterile, nu au fost preparate pe cale aseptică sau dacă nu au fost supuse sterilizării. Asigurarea condiţiilor necesare pentru ca preparatul să nu se altereze sau să fie contaminat în timpul păstrării este o altă cerinţă obligatorie.

Microorganismele se dezvoltă în prezenţa apei, de aceea soluţiile apoase sau preparatele care conţin apă sînt cele mai favorabile invaziei microbiene. Totuşi şi preparatele solide pot fi contaminate.

În general, substanţele auxiliare contribuie foarte mult la dezvoltarea microorganismelor. Astfel, o serie de produse cum ar fi zahărul, amidonul, mucilagiile, gelatina pot constitui mai des în faza apoasă medii favorabile creşterii microorganismelor.

2.3. MODIFICĂRI MICROBIOLOGICE

O dată cu transformările fizico-chimice medicamentele pot suferi şi transformări microbiologice, mai ales în cazul celor care nu sînt sterilizate final sau nu sînt preparate aseptic.

Contaminarea medicamentelor cu bacterii, ciuperci, alge, virusuri sau cu produsele lor de metabolism poate surveni ca urmare a unor cauze multiple. Prezenţa şi dezvoltarea microorganismelor în preparate medicamentoase poate constitui un indicator al condiţiilor igienice de producere a medicamentelor respective; poate determina instabilitatea produsului prin descompunerea microbiană a substanţelor auxiliare, pierderea activităţii prin descompunere microbiană a substanţelor active, creşterea toxicităţii prin produşi ai

metabolismului microbian şi pericol de infecţie de tip local, mai ales, datorită bacililor gramnegativi.

Ca indicatori exteriori ai unor modificări microbiologice se pot menţiona: formarea de mucegaiuri, de colonii bacteriene, apariţia unor tulburări sau precipitate, colorări, modificarea mirosului şi formarea de gaze.

2.3.1. Factorii care contribuie la contaminarea medicamentelor

Contaminarea microbiană a medicamentelor este determinată de mai mulţi factori interdependenţi: direcţi (materii prime, recipiente, instalaţii, ustensile, operatori care folosesc materialele şi conduc procesul de producţie, mediul ambiant, ambalajul) sau indirecţi (forma farmaceutică, compoziţia sa).

Riscul contaminării prin materii prime poate determina atît contaminarea preparatului, cît şi a recipientelor şi instalaţiei utilizate în cursul preparării.

Spaţiul de producţie, aparatura, instrumentarul şi recipientele de sticlă sau de material plastic constituie o sursă importantă de contaminare, din care cauză trebuie de urmărit şi controlat gradul lor de curăţenie şi de dezinfectare. Unele operaţii ca: amestecarea, cernerea, granularea, uscarea şi altele, efectuate în recipiente curate şi dezinfectate, nu prezintă o contaminare importantă.

Personalul implicat în procedeul de producţie al medicamentului trebuie să respecte cerinţele unei igiene personale şi colective riguroase. Pielea şi mucoasele, secreţiile conjuctivale, cavitatea bucală etc. influenţează contaminarea microbiană a medicamentelor.

În ceea ce priveşte nivelurile de contaminare a pielii sau cavităţilor naturale ale organismului uman, numărul microorganismelor scade pe măsură ce creşte distanţa de la suprafaţa pielii. Aceste considerente impun ca personalul care lucrează în secţii de preparare a medicamentelor să poarte mănuşi şi haine de protecţie şi să păstreze o igienă personală riguroasă care să corespundă normelor impuse.

Microflora aerului, formată în general din microorganisme nepatogene şi patogene de provenienţă umană sau animală, poate influenţa contaminarea medicamentelor. De aceea se recomandă compartimentarea spaţiilor mari şi dezinfectarea spaţiului de lucru şi a instalaţiilor utilizînd filtre bacteriologice, lămpi UV etc.

Ambalajele utilizate în producţie: tuburile de unguente, flacoane de sticlă sau de material plastic, cutii de carton, capsule gelatinoase etc. constituie de asemenea o sursă de contaminare cu mai mulţi sau mai puţini germeni, ciuperci etc. De aceea conservarea medicamentelor, în condiţii de depozitare, trebuie făcută în ambalaje adecvate, închise etanş la o temperatură şi umiditate care să nu permită dezvoltarea microorganismelor.

Natura şi compoziţia formei medicamentoase constituie un factor important indirect al contaminării microbiene a medicamentelor. Comparativ contaminarea formelor solide (granule, drajeuri, comprimate) este inferioară formelor semisolide (unguente, supozitoare) şi, mai ales, celor lichide apoase (siropuri, emulsii, suspensii). În cazul medicamentelor lichide dezvoltarea unor germeni poate fi favorizată de existenţa unor substanţe care pot constitui pentru ele elemente nutritive ca fosfaţi, proteine, extracte vegetale etc., care sînt degradate şi transformate în surse de energie. În afară de aceasta, multe substanţe auxiliare ca: zahărul, amidonul, pectinele, agarul, diferite gume, gelatina în soluţie apoasă constituie medii favorabile dezvoltării de microorganisme, chiar şi pe substraturi care conţin antibiotice.

Degradări ale medicamentelor pot avea loc şi sub acţiunea enzimelor secretate de microorganisme.

Prevenirea contaminării microbiologice se poate realiza prin mai multe procedee: sterilizarea prin căldură uscată sau umedă, cu gaze (etilen oxid), radiaţii ionizante, filtrarea microorganismelor utilizînd filtre Chamberland, Seitz, membrane filtrante sau utilizînd agenţi de conservare. Ultimii trebuie să posede o acţiune microbiostatică şi frecvent una microbicidă, cu spectru larg microbian, să fie suportat fiziologic, să nu aibă nici o acţiune farmacodinamică, să fie compatibil chimic şi fizico-chimic cu componentele şi să posede o bună stabilitate fizico-chimică.

2.3.2. Căile de sporire a stabilităţii microbiene a medicamentelor

În funcţie de preparatele medicamentoase şi forma lor, industria foloseşte diferite căi de protecţie de impurităţi microbiene şi de degradare microbiană a medicamentelor. Astfel metoda cea mai larg răspîndită întru preîntîmpinarea descompunerii principiilor active în medicamentele injectabile de microorganisme şi produsele lor vitale este respectarea condiţiilor aseptice pe tot parcursul procesului tehnologic de preparare şi sterilizarea corespunzătoare a preparatelor finite înfiolate deja. În asemenea mod se poate asigura o stabilitate a formelor medicamentoase oftalmice, comprimatelor, pudrelor şi pulberilor,

a unor forme medicamentoase moi. Combinarea condiţiilor aseptice de preparare a medicamentelor şi sterilizarea lor posterioară este una din cele mai sigure metode de sporire a stabilităţii antimicrobiene. Însă şi această metodă nu poate exclude complet posibilitatea invaziunii microbiene a preparatului, cînd este utilizat de bolnav, mai ales dacă preparatul este calculat pentru multidoze, care cer o dezetanşeitate deasă a ambalajului. În aceste cazuri se procedează la folosirea conservanţilor.

Conservanţii sînt utilizaţi de asemenea şi în acele cazuri, cînd lipseşte garanţia faţă de sterilitatea deplină a preparatelor farmaceutice, destinate pentru utilizarea parenterală, cît şi pentru preîntîmpinarea descompunerii microbiene a unui şir de forme medicamentoase, care conţin componente netastabile.

În calitate de conservanţi este propusă o grupă mare de substanţe chimice, deseori subdivizate în conservanţi – compuşi organici (etanolul, alcoolul benzilic, esterii acidului paraoxibenzoic, clorbutanolhidratul, dodecilbenzilamoniul clorid etc.), conservanţi – compuşi neorganici (natriul tetraborat, acidul boric, săruri ale metalelor grele, hidrogenul peroxid etc.), conservanţi – compuşi metaloorganici (mertiolatul, natriul fenilsalicilat, mercurul nitratfenil etc.).

Utilizarea conservanţilor cere atenţie şi precauţie deosebite din punct de vedere igienic pentru pericolul real al lor faţă de organismul uman. Problema constă în aceea că, fiind utilizaţi cu scopul de a suprima activitatea vitală a microorganismelor în medicamente, conservanţii deseori sînt toxine protoplasmatice totale şi pot poseda acţiune alergică, cancerigenă, embriotropică şi mutagenică. Datele toxicologiei, care stau la baza standardelor biologice pentru conservanţi, orientate la stabilirea şi controlul concentraţiilor tolerante ale conservanţilor şi folosirea corecţiei pentru securitate (micşorarea dozei conservanţilor de 50–200 ori, care nu duce la un efect negativ toxic vast un timp anumit fiind folosit pe animale, deseori mai mult de un an) nu garantează siguranţa reală a conservanţilor. În ultimii ani au apărut un şir de date despre acţiunea biologică negativă a substanţelor, recomandate în calitate de conservanţi, folosiţi chiar zeci de ani.

Un interes deosebit, în legătură cu aceasta, prezintă realizările tehnologiei farmaceutice contemporane, care permit pentru un şir de forme medicamentoase şi preparate rezolvarea problemelor invaziei microbiologice, folosind scheme tehnologice speciale de obţinere a preparatelor şi tipurilor noi de ambalaje, ce face reală îndeplinirea principiului contemporan: fără microbi şi fără conservanţi. De exemplu, pentru o serie de medicamente

lichide, a căror formă de livrare sînt flacoanele de diferite volume, calculate a fi deseori folosite de bolnavi, s-au recomandat ambalaje de mase plastice unicate (unidoze). Astfel, pot fi preparate picături oftalmice, spălături, comprese, unguente, pudre etc. Fiecare ambalaj, anterior sterilizat, în condiţii aseptice se umple cu preparatul sterilizat sau purificat prin metodă corespunzătoare de invaziunea microbiologică şi se etanşează. Înainte de administrare. medicul sau bolnavul dezetanşează flaconul, care conţine unidoza preparatului, bunăoară 4-12 picături, 0,05 g unguent etc.. respectînd indicaţiile necesare. După administrarea imediată, conteinerul de masă plastică destinat unidozei se aruncă. Aşa metodă de sterilizare antimicrobiană a medicamentelor are perspectivă atît din punctul de vedere al eficacităţii şi al fiziologiei procesului de stabilizare ca atare, cît şi din punct de vedere economic. Invazia cu microorganisme prin utilizarea repetată este exclusă. Aceasta permite să se păstreze acţiunea îndelungată la preparatele cele mai sensibile microbiologic. Doza exactă exclude posibilitatea supradozării şi cheltuielii de surplus de medicamente.

Este clar că elaborarea şi prepararea formelor medicamentoase într-un sortiment mare permite de micşorat folosirea neîndreptăţită a conservanţilor în farmaceutică. Trebuie totodată de menţionat şi lărgirea posibilităţilor de utilizare mai amplă a metodelor fizice de sporire a stabilităţii medicamentelor în procesul stocării, legate de modernizarea tehnologiei de producere a medicamentelor şi răspîndirea largă a metodelor aseptice şi sterilizarea preliminară a medicamentelor în procesul tehnologic, care este condiţia principală de preparare a formelor medicamentoase unidoze.

2.4. CONTROLUL ŞI PREVEDEREA CONSERVĂRII

Pentru aprecierea stabilităţii medicamentelor, în trecut se urmărea comportarea acestora la temperatura ambiantă o perioadă de timp egală cu cea prevăzută pentru a fi stocate. Această metodă nu mai corespunde cerinţelor actuale, perioadele de observaţie trebuind scurtate prin aplicarea unor teste speciale. În general, prevederea stabilităţii este destul de dificilă, dar se pot face evaluări aproximative pe baza studierilor efectuate la temperaturi mari.

Este necesară o cercetare fundamentală pentru a stabili degradările posibile, mecanismele implicate şi factorii care accelerează descompunerile cum ar fi: căldura, lumina, oxigenul, umiditatea, prezenţa altor substanţe. În plus trebuie stabilită natura produselor de degradare şi eventualele acţiuni toxice.

Com. 178

Astfel, medicamentele sînt supuse la condiţii extreme, neprielnice, de păstrare: temperaturi ridicate, variaţii luminoase, umiditate, variaţii de pH, acţiunea agenţilor oxidanţi sau reducători, centrifugare etc.

Pe baza interpretării rezultatelor unor atare încercări se pot trage concluzii asupra comportării preparatelor în condiţii obişnuite şi se poate prevedea un termen aproximativ de valabilitate. Aceste metode poartă numele de teste de degradare accelerată. Ele dau rezultate mai sigure în sistemele lichide (soluţii, emulsii, suspensii), dar unele indicaţii preţioase pot fi obţinute şi la sistemele eterogene solide.

La soluţiile adevărate se pot calcula datele de expirare atunci cînd stocarea se face la temperatura obişnuită pe baza constantelor de reacţie la temperaturi ridicate. Studiul emulsiilor şi suspensiilor este complicat de stabilitatea fizică a dispersiilor. Formele solide sînt de asemenea greu de studiat pe această cale.

Cel mai studiat factor este temperatura. Menţinerea medicamentului la temperaturi ridicate şi urmărirea vitezei de degradare permit extrapolarea la temperaturi mai scăzute a datelor.

Realizarea practică a testelor de degradare accelerată se face prin metode rapide sau foarte rapide. În metodele foarte rapide se folosesc temperaturi de 50°C sau mai ridicate timp de cîteva ore sau zile. Aceste metode, care constituie de obicei încercări preliminare, sînt "brutale" şi "traumatizante". Astfel de încercări sînt deseori utile pentru a preciza comportarea unui produs.

Alegerea excipienţilor, studiul unor incompatibilităţi între componente sînt probleme care pot fi rezolvate în modul următor. Pentru a se evita erorile, examinarea se face simultan la mai multe temperaturi, cele mai curente fiind: 50, 60, 70°C. Metodele rapide se practică la temperaturi mijlocii între 40–70°C. Se poate lucra la o singură temperatură sau la mai multe temperaturi simultan, iar timpul de urmărire este de 1, 3, 6 sau maximum 12 luni.

Metodele rapide sînt bazate pe studiul reacţiei cinetice de degradare a substanţelor medicamentoase. Utilizînd factorii care accelerează reacţiile chimice (temperatura, umiditatea, pH-ul mediului, oxigenul) într-un termen scurt, se pot stabili cantitativ acele schimbări, care au loc în medicament la stocare. Pe baza rezultatelor obţinute se stabilesc parametrii optimi pentru conservarea medicamentelor: regimul de temperatură, umiditate, lumină, pH-ul mediului, condiţii de ambalare etc.

Cercetările prin metode rapide a stabilităţii medicamentelor şi căilor de stabilizare a lor includ următoarele etape: determinarea ordinului reacţiei de degradare; calculul constantei vitezei de reacţie şi a coeficientului de

temperatură; determinarea funcţiei pH-ului (pentru soluţii) şi a luminii; determinarea stabilităţii medicamentelor în prezenţa oxigenului din atmosferă şi în mediul gazului inert. În dependenţă de scopul cercetărilor, unele etape pot fi excluse. Dacă se cercetează formele medicamentoase, atunci se stabilesc aşa indici ca schimbarea culorii, transparenţei, pH-ul mediului pentru soluţii, timpul dezagregării, tăriei, friabilităţii pentru comprimate ş. a.

Cercetările prin metodele rapide sînt efectuate, introducînd probele în tuburi de sticlă sau fiole în cantităţi îndestulătoare pentru o unică cercetare. Pe durata de experimentare se cere o menţinere strictă a regimului de temperatură. Cu acest scop se folosesc ultratermostate, care permit menţinerea constantă a temperaturii în limitele necesare cu o exactitate de ± 0,2–1°C. Ridicînd temperatura, de regulă, se accelerează procesele fizico-chimice ce au loc în medicamente. Funcţia vitezei reacţiei chimice faţă de temperatură se află la baza metodelor de degradare accelerată şi se determină sau din regula lui Want-Goff, sau din formula lui Arrenius.

Metoda cea mai simplă pentru determinarea termenului de valabilitate a substanţelor şi formelor medicamentoase este cea izotermică, bazată pe folosirea regulii lui Want-Goff: prin ridicarea temperaturii cu 10°C viteza reacţiei chimice se măreşte de 2-4 ori. Această regulă este adecvată numai pentru reacţiile care decurg într-o limită mică de temperaturi. Astfel, deoarece pentru determinarea termenului de valabilitate de obicei se ia limita de temperatură de 10°C şi cercetările se fac între 40-70°C, atunci regula lui Want-Goff este destul de folositoare. În baza acestei reguli a fost elaborată o "instrucţie temporară" pentru lucrările de cercetare a termenelor de valabilitate pe baza metodicii degradării accelerate la temperaturi ridicate.

Potrivit cerinţelor acestei instrucţii, medicamentul cercetat aflat în ambalajul corespunzător al producătorului se supune unei acţiuni la temperaturi ce depăşesc temperatura medie de stocare. Astfel se micşorează intervalul de timp în perioada căruia au loc procese fizice sau chimice ce duc la degradarea substanţei medicamentoase în condiţii obişnuite de stocare pînă în limitele admise (de 10%). Alegînd bine limita de temperatură, se schimbă practic aceiaşi indici de control aî calităţii substanţelor medicamentoase, ca şi în condiţiile obişnuite de stocare, numai că într-o limită de timp cu mult mai mică. Asemenea modelare artificială permite stabilirea termenului de valabilitate a substanţei medicamentbase la temperatura normală. Plus la aceasta, metoda rezolvă şi altă problemă – se poate determina temperatura de păstrare, care asigură termenul de valabilitate necesar (pentru preparate cu un termen de valabilitate limitat la temperatura camerei).

Termenul de valabilitate (T_v) la temperatura de păstrare (t_p) este legat cu termenul de valabilitate experimental (T_e) la temperatura de păstrare experimentală (t_e) prin relaţia:

$T_v = K \cdot T_e$, unde K este coeficientul de corelaţie:

$$K = A^{\frac{t_e - t_p}{10}}.$$

Aplicînd regula lui Want-Goff, coeficientul de temperatură al vitezei reacţiei chimice (A) la mărirea temperaturii cu 10°C este obţinut, fiind egal cu A = 2.

De aici uşor se calculează mărimile lui K la diferite schimbări de diferenţe ale temperaturilor $t_e - t_p$;

$t_e - t_p$, °C	10	20	30	40	50	60	70
K	2	4	8	16	32	64	128

Condiţiile şi ordinea efectuării experimentului pentru determinarea termenului de valabilitate conţine următoarele:

1. Experienţele se efectuează în termostate la o temperatură cît mai ridicată în limitele 50–100°C, care trebuie să asigure obţinerea rezultatelor pentru stabilirea termenului de valabilitate într-o perioadă de timp cît mai scurtă. Însă la o asemenea temperatură nu trebuie să aibă loc schimbări ireversibile în starea agregativă a produsului.

2. Determinarea termenului de valabilitate trebuie să se efectueze pe cel puţin trei serii de remedii medicamentoase.

3. Temperatura păstrării experimentale (t_e) trebuie să depăşească temperatura medie de păstrare (t_p) nu mai puţin de 10°C.

4. Analiza calităţii probelor cercetate trebuie efectuată după indicii din DTN (MF, MFT).

5. Indicii calităţii se determină peste intervale de timp, echivalente la 6 luni de păstrare în condiţii obişnuite (pentru medicamentul concret). Perioadele de control, cînd A = 2, sînt:

$t_e - t_p$, °C	10	20	30	40	50	60	70
Perioada de control (×24 ore)	92	46	23	11	6	2,9	1

6. Cantitatea de medicament, destinat pentru păstrarea experimentală la fiecare din temperaturile alese, trebuie să fie îndeajuns pentru îndeplinirea a şase cercetări paralele.

7. Începutul păstrării experimentale se socoate momentul cînd produsul a fost introdus în termostat, iar sfîrşitul – ori sfîrşitul experimentului, ori acea perioadă de timp, cînd remediul medicamentos nu mai continuă să îndestuleze cerinţele DTN (MF, MFT).

8. Termenele de păstrare experimentală limitate la diferite temperaturi corespund termenelor de trei sau cinci ani de păstrare obişnuită la următoarele rezultate de păstrare experimentală (x 24 ore):

$t_e - t_p$, °C	10	20	30	40	50	60	70
termen de valabilitate 3 ani	578	274	137	68	34	17	8,6
termen de valabilitate 5 ani	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Pentru a calcula termenul de valabilitate se înmulţeşte termenul de păstrare experimentală cu coeficientul de corelaţie (K). Din mărimile calculate (la diferite $t_e - t_p$) se calculează media aritmetică. Cînd deosebirea depăşeşte 180 zile termenul de valabilitate, găsit la temperatura mai înaltă, se înlătură.

10. Dacă termenele de valabilitate pe serii ale medicamentelor diferite se deosebesc cu nu mai mult de 60 zile, media se află obişnuit, ori ca termen de valabilitate se ia cea minimală din mărimile determinate.

11. Folosind rezultatele experimentului, se poate calcula de asemenea temperatura stocării, care permite asigurarea termenului de valabilitate stabilit.

În acest scop se foloseşte una din relaţiile:

$$t_p = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{T_v\,20^\circ}{T_v}$$

sau

$$t_p = t_e + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{T_e}{T_v}.$$

12. Ca temperatură de păstrare prielnică maximă teoretic se ia temperatura prin care termenul de valabilitate a remediului este egal cu trei ani. Ea se calculează reieşind din termenul de valabilitate la 20°C după formula, care rezultă din cea precedentă:

$$t_{max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{T_v 20°C}{3 \times 365},$$

unde $T_v 20°C$ – termenul valabil la 20°C, în zile; 3×365 – termenul valabil echivalent la trei ani de zile.

Rezultatele calculului t_{max}, cînd A = 2, corespund datelor următoare:

T_v 20°C, (x 24 ore) . . .	180	270	365	548	730	1095	1460
	1865	2190	2920	4380			
t_{max}, °C	−6	0	4	10	14	20	24
	27	30	34	40.			

Metodele degradării accelerate, bazate pe folosirea relaţiei lui Arrenius, în dependenţă de metodele de termostatare, se împart în izotermice şi anizotermice şi în calcule sînt puţin mai complicate.

După cum s-a arătat mai sus, rezultatele cercetărilor sînt extrapolate pentru a se deduce comportarea produsului în condiţii normale de stocare. Cercetarea ţine seama de modul de condiţionare a preparatelor, de ambalaj, de modul de închidere etc.

Deşi metodele de degradare accelerată nu reproduc întocmai condiţiile de păstrare normală şi pot apărea unele erori datorită interpretării rezultatelor, ele sînt deosebit de utile pentru a prevedea, în linii mari, comportarea unui medicament, influenţa diferitelor substanţe ajutătoare, rolul condiţionării produsului.

În ciuda dificultăţilor, studiul de stabilitate accelerată reprezintă o ramură esenţială a cercetării în domeniul formulării.

Studiile complexe de degradare accelerată trebuie să facă o selecţie a testelor care se aplică pentru preparatul supus cercetării, să alcătuiască o schemă cu precizarea parametrilor de testare (temperatura, gradul de umiditate, durata de experimentare) în funcţie de condiţiile asemănătoare climei regiunii, unde va fi folosit, să compare mai multe loturi de preparate etc.

Concomitent cu stabilirea testelor se fixează natura metodei de control şi a produselor la care acestea se aplică, cele mai importante elemente fiind:

– testarea formei medicamentoase care se face prin probe specifice;

– testarea chimică, ce urmăreşte determinarea cantitativă a componentelor active, identificarea şi eventual dozarea produselor de descompunere;

– determinarea indicilor reologici;

– determinările biologice ce comportă o gamă largă de încercări biologice care pun în evidenţă alterarea unor substanţe active (medicamente opoterapice, unele antibiotice);

– probe de utilizare, care controlează condiţiile ce trebuie îndeplinite de medicament la administrare (posibilitatea prelevării dozelor fracţionate, menţinerea omogenităţii, a gustului iniţial etc.).

2.5. AMBALAREA ŞI MATERIALELE DE AMBALAJ

Metoda industrială contemporană de producere a medicamentelor, dezvoltarea şi diversificarea producţiei de medicamente, participarea la schimburile internaţionale, creşterea nivelului de trai au impus perfecţionarea activităţii în domeniul condiţionării sau ambalării.

Ambalajul medicamentelor trebuie să îndeplinească, în primul rînd, funcţia de protecţie şi conservare a conţinutului şi, în al doilea rînd, să uşureze manipularea, transportul şi eliberarea. Ambalarea modernă a medicamentelor cunoaşte o complexitate foarte mare în ce priveşte materialele folosite, metodele şi dispozitivele de ambalare, numărul mare al accesoriilor de protecţie şi prezentare, condiţiile de transport, de eliberare şi chiar de administrare. Ambalarea este operaţia prin care se asigură protecţia produsului din momentul producerii şi pînă în momentul folosirii.

Ambalajul reprezintă totalitatea elementelor destinate să cuprindă sau să învelească unul sau mai multe produse în vederea asigurării integrităţii şi calităţii acestora şi să uşureze manipularea, păstrarea şi administrarea. Ambalajul este socotit uneori ca un sistem cu două funcţii principale: una de protecţie fizică, chimică, microbiologică, mecanică şi alta necesară promovării produsului. În cazul medicamentelor promovarea se referă la o prezentare atractivă, la identificarea şi uşurarea utilizării. Uşurarea utilizării produsului se referă la indicarea modului de folosire, posibilitatea deschiderii şi a închiderii, fracţionarea dozelor.

Ambalajul pentru medicamente este considerat deseori ca făcînd parte integrantă din medicamente şi de aceea farmacopeile cuprind întrevederi prescrise pentru materialele de ambalaj, pentru recipiente, fiole etc. Tocmai de aceea operaţia de condiţionare este de o mare importanţă, iar uneori reprezintă o fază esenţială în procesul de producţie în care se impune respectarea unor exigenţe foarte stricte, cum este cazul soluţiilor injectabile.

Efectele recipientelor asupra stabilităţii medicamentelor au început să fie studiate mai profund în ultimele patru decenii. Înainte de secolul al XX-lea, preocupările principale erau legate de aspectul estetic, elegant al recipientelor care erau bogat ornamentate.

În afară de producere, uzinele farmaceutice efectuează şi fisionarea medicamentelor. Prin fisionare se subînţelege turnarea şi divizarea preparatelor în doze nu prea mari, necesare pentru administrare de către bolnavi într-un termen stabilit. Fisionarea, de obicei, este strîns legată de ambalare şi se face integral.

Ca materiale de ambalaj în prezent sînt utilizate: sticla, materialele plastice, metalele, hîrtia şi cartonul.

Materialele principale folosite ca dopuri sînt: pluta, cauciucul, materialele plastice, hîrtia, sticla.

2.5.1. Materialele de ambalaj din sticlă

Sticla este singurul material de ambalare folosit pentru toate formele dozate. Este un material inert, transparent, relativ stabil, impermeabil.

Sticla ca material de ambalaj se supune controlului stabilităţii termice şi chimice.

În tab. 1 sînt prezentate tipurile sticlei folosite în farmaceutică.

Tabelul 1

Tipurile sticlei de ambalaj şi utilizarea lor

Denumirea sticlei	Tipul sticlei	Domeniul întrebuinţării
1	2	3
Ambalaj medical	MA	Pentru preparate uscate cu destinaţie diferită, stabile faţă de lumină. Pentru preparate dense şi lichide de uz intern sau extern, stabile faţă de alcalinitate şi lumină.

Continuare (tab. 1)

1	2	3
Ambalaj medical decolorat	MAD	La fel. Sticla MAD are un aspect mai frumos decît cel al MA. Pentru preparate uscate de diferită destinaţie, instabile la lumină. Pentru preparate de uz intern şi extern, dense şi lichide stabile la acţiunea alcaliilor şi instabile la lumină.
Ambalaj medical slab alcalin	AB-1	Pentru preparate de uz intern şi extern uscate, dense şi lichide stabile la alcalii slabe şi lumină.
Ambalaj medical neutru	SN-1	Pentru soluţii injectabile şi alte preparate, pentru administrare diferită, stabile la lumină şi instabile la acţiunea alcaliilor sticlei.
La fel	SN-2	La fel. Tipul SN-2 este mai alcalin decît cel SN-1.
La fel	SN-3	La fel. Este mai stabilă decît sticla de tipul SN-1, deoarece este mai puţin alcalină, conţine mai mult B_2O_3.

Inerţia sticlei. Deşi alcalinitatea sticlei poate ridica unele probleme în cazul soluţiilor parenterale, totuşi sticla, în comparaţie cu alte materiale pentru ambalare, poate fi considerată inertă şi lipsită de incompatibilităţi. Alegerea tipului de sticlă poate evita problema alcalinităţii. Farmacopeile şi standardele prezintă diferite tipuri de sticlă, testele şi limitele pentru rezistenţa chimică a fiecăruia.

Transparenţa. Claritatea sticlei permite şi controlul produsului, avantaj care este diminuat parţial cînd protecţia contra acţiunii luminii pentru un produs dictează utilizarea unei sticle colorate, care blochează trecerea razelor luminii.

Stabilitatea. Sticla este un material rigid, care rezistă şocurilor termice, este igienică, putînd fi uşor spălată, şi relativ ieftină. Sticla nu degradează în condiţii extreme de mediu şi protejează medicamentele contra unor factori ambalanţi care pot accelera descompunerea.

Recipientele de sticlă prezintă, totuşi, unele dezavantaje, dintre care mai evidentă este fragilitatea lor. Acestea adaugă unele cheltuieli de transport, indiferent dacă sînt goale sau umplute cu medicamente. Sticla cîntăreşte mai mult decît plasticul şi alte materiale, o caracteristică care contribuie, de asemenea, la creşterea cheltuielilor de transport. Pentru recipientele de sticlă, comparativ cu cele de plastic, este nevoie de pereţi mai groşi; ceea ce măreşte volumul şi greutatea ambalajului. Sticla este admisă pentru a fi folosită la ambalarea tuturor medicamentelor. Orice alt material de ambalare propriu-zis,

fiind propus de producător, este testat, în comparaţie cu sticla, ca standard înainte de a putea fi folosit pentru condiţionarea medicamentelor.

2.5.2. Materialele plastice

Materialele plastice se utilizează pentru ambalarea medicamentelor mai ales în ultimele trei decenii. Aceasta se datoreşte, în mare măsură, gamei largi de plastice disponibile şi capacităţii lor de a se adapta multor forme de ambalaj cum ar fi flacoane, cutii, seringi şi tuburi. Alte avantaje ale materialelor plastice sînt: greutatea de volum redus, lipsa fragilităţii recipientelor şi aspectul plăcut.

Dezavantajele principale sînt: pierderea conţinutului prin pereţi, sorbţia, reacţiile chimice, modificarea sau stabilitatea materialului. Unele din aceste dificultăţi pot fi evitate prin cunoaşterea proprietăţilor fizice ale plasticului, prin cunoaşterea stabilităţii chimice a medicamentului.

Permeabilitatea. Peretele de material plastic permite diferite schimburi între conţinut şi agenţii externi. Aerul poate pătrunde în plastic şi prin prezenţa oxigenului, a carbonului dioxid sau a vaporilor de apă, poate produce diferite modificări ale medicamentelor. La preparatele parenterale permeabilitatea poate determina contaminări microbiene şi fungice. Unele componente volatile ale produsului pot fi cedate datorită permeabilităţii.

Sorbţia. Polimerii au tendinţa de a absorbi anumite substanţe active. Agenţii antimicrobieni sînt adsorbiţi de majoritatea materialelor plastice.

Reacţiile chimice. Recipientele din materiale plastice nu sînt complet indiferente din punct de vedere chimic. Deşi, în general, polimerul nu influenţează direct preparatele, numeroşi aditivi folosiţi la fabricare (plastifianţi, lubrifianţi, antioxidanţi, stabilizanţi, antistatici, diluanţi etc.) au o mare disponibilitate de a reacţiona cu medicamentele. Pot apărea şi unele modificări ale materialului plastic, datorită degradării acestuia, cînd survin opacifieri sau fisurări.

Metodele de control pentru recipientele din materiale plastice sînt de natură biologică şi fizico-chimică. Primele au scopul de a testa caracterul adecvat al materialelor de plastic folosite pentru ambalarea sau administrarea produselor parenterale, iar ultimele se aplică pentru cercetarea unui extract apos din plastic. Ambele probe sînt completate cu probe referitoare la compatibilitatea produsului în condiţii extreme de mediu, pentru a se obţine asigurarea că a fost testată atît stabilitatea chimică, cît şi cea fizică a medicamentului.

Industria în prezent livrează circa 30 tipuri de plastice.

Ministerul Sănătăţii a adoptat următoarele materiale plastice pentru folosirea lor în calitate de ambalaj: polietilena de densitate mică (de presiune înaltă); polietilena de densitate înaltă (de presiune mică); polipropilena; polistirenul bloc; clorura de polivinil; policarbonatul (diflona); fluoroplastul; amestecul de polietilenă de presiune înaltă cu poliizobutilena; film din polietilencelofan dublat; guma pe baza cauciucului de butil sintetic.

Aceşti polimeri nu sînt toxici şi sînt stabili faţă de majoritatea medicamentelor. Ambalajul din plastice asigură disponibilitatea masei şi calitatea preparatelor şi a formei medicamentoase în corespundere cu cerinţele DTN.

Polietilena de presiune înaltă (PE p. î). Polietilena de presiune înaltă pură prezintă un material lipsit de fragilitate, elastic, de culoarea laptelui, gras la pipăit, fără miros şi gust. Densitatea 0,91-0,93 g/cm^3. Fiind prelucrată în film, polietilena de presiune înaltă devine moale şi transparentă.

Polietilena de presiune înaltă este un material plastic dintre cele mai pure. Cantitatea substanţelor spălate din ea cu apă purificată şi oxidate cu soluţia de kaliu permanganat 0,01 mol/l nu depăşeşte limita normei, stabilită pentru apa pentru injecţii. Din polietilenă se spală substanţe, ce duc la formarea spumei prin agitarea soluţiilor apoase, păstrate în recipiente de polietilenglicol. Însă aceste substanţe pot fi înlăturate prin fierberea prealabilă în apă a recipientelor pline cu apă timp de o oră.

PE p. î. absoarbe puţin substanţele medicamentoase. O absorbţie ceva mai esenţială în polietilenă au: uleiurile vegetale pînă la 2%, uleiul de peşte – 3,28%; glicerolul – 1,16; vinilina – 2,29%; extractul de feriga – 1,62%, uleiurile grase – 2 – 5%.

Însă absorbţia preparatelor nu este o piedică pentru stocarea lor în recipiente din PE p. î., cu excepţia amilnitritului, validolului, eterului, terebentinei, cloroformului, carbonului tetraclorid, eufilinei, uleiurilor de eucalipt şi eteric, soluţiilor uleioase parenterale. Absorbînd preparatul, polietilena procură culoarea şi mirosul specific lor. Şi medicamentele, introduse în ambalaj de polietilenă, la rîndul lor, păstrează fără schimbare culoarea şi mirosul lor corespunzător.

În calitate de ambalaj de transportare şi închidere PE p. î. se foloseşte în formă de peliculă, suflată în formă de pernuţe, turnate sau prezentate în articole confecţionate prin extruzie. Pelicula este utilizată la producerea diferiţilor saci, coletelor şi ambalajului cu contur de fag. Săculeţele şi coletele sînt destinate pentru transportarea şi stocarea temporară a preparatelor

pulverulente. Ambalajul de contur se foloseşte pentru ambalarea comprimatelor. Din articolele confecţionate prin suflare se utilizează recipiente şi borcănaşe. Prin turnare sub presiune se confecţionează ambalajul de tipul paharelor, cutiilor, eprubetelor (pentru pulberi, granule, comprimate, drajeuri, unguente) şi de asemenea sisteme de închidere. Prin extruzie se obţin tuburi şi seringi.

Polietilena de presiune joasă (PE p. j.) PE p. j. în stare pură prezintă de asemenea un material dur, rigid, gras la pipăit, fără miros şi gust. Se utilizează pentru confecţionarea recipientelor, paharelor, cutiilor, dopurilor cu şurub. Nu este bună pentru confecţionarea dopurilor şi a garniturilor din cauza fragilităţii.

Articolele din polietilenă trebuie ferite de razele solare directe şi radiaţia bactericidă. Fiind radiate timp îndelungat în prezenţa oxigenului din aer, polietilena "degradează" – începe să elimine un miros neplăcut, se micşorează duritatea mecanică, formează produse oxidate.

Polipropilena. Polipropilena se sintetizează prin polimerizarea propilenei $CH_2 = CH - CH_3$ în prezenţa catalizatorilor metaloorganici. Polipropilena n-are nici miros, nici culoare.

După proprietăţile sale fizice şi mecanice polipropilena se foloseşte pentru aceleaşi articole ca şi polietilena. Din ea se confecţionează filme, recipiente, diferite conteinere, seringi. Este bună pentru confecţionarea dopurilor fragile, conteinerelor pentru aerosoli, butelii mari, cutii, ambalaje pentru pulbere şi preparate în formă de comprimate. Seringile cu soluţii medicamentoase confecţionate din polipropilenă se consideră mai bune decît seringa-cilindru folosită actual. Din polipropilenă se confecţionează ambalaj divers.

Polistirenul. Polistirenul este un produs al polimerizării stirenului $CH_2 = CH - C_6H_5$. Prezintă un material dur, rigid, incolor, cu o suprafaţă netedă şi strălucitoare, transparent în strat subţire, lipsit de miros şi gust. Polistirenul, după mulţi indici mecanici, este mai slab decît polietilena şi polipropilena. Însă după rezistenţa la lovire polistirenul depăşeşte de 10 ori sticla silicată, fiind totodată mai slab mecanic (se zgîrie uşor) – aproximativ de 40 ori. Tăria mecanică a polistirenului este de 6-11 ori mai mare decît a polietilenei.

Deoarece nu se "suflă", din polistiren se confecţionează ambalaj de tipul eprubetelor, paharelor, cutiilor. Ambalajul este utilizat pentru ambalarea substanţelor medicamentoase uscate, dure şi moi. Este incompatibil cu aceleaşi substanţe, indicate pentru PE p. î., cît şi pentru toate formele medicamentoase parenterale.

Polivinilcloridul. Polivinilcloridul este un material dur, semitransparent. Se obţine prin polimerizarea vinilcloridului. În practica farmaceutică se foloseşte pelicula de polivinilclorid rigidă cu scopul de a confecţiona din ea aşa-numitele ambalaje cu contur de fag pentru comprimate. Incompatibilităţile sînt aceleaşi ca şi la PE p. î.

Policarbonatul (diflona). Policarbonatul $H - [-C_6H_5-C(CH_3) - C_6H_5-O-CO]_n-Cl$ prezintă un material dur, rigid, transparent. Este recomandat pentru contactarea cu soluţiile apoase, hidroalcoolice şi uleioase, pentru picături oftalmice şi preparate parenterale, cît şi pentru închiderea diferitelor substanţe medicamentoase pentru uz intern şi extern. Conform proprietăţilor fizico-mecanice policarbonatul este bun pentru confecţionarea corpului rigid al ambalajului şi a dopurilor rigide cu şurub. Incompatibilitatea cu substanţele medicamentoase este asemănătoare PE p. î., cît şi cu camforul, terebentina şi fenolul.

Fluoroplaştii. Fluoroplaştii sînt polimeri ai fluorderivaţilor de etilenă. Fluoroplaştii indigeni se numesc fluorolane. Pentru confecţionarea articolelor, care contactează cu medicamentele, este aprobată fluorolana-4 – un polimer al tetrafluoretilenei ($CF_2 = CF_2$). Fluorolana-4 este o substanţă albă sau gri semitransparentă în strat subţire şi transparentă în straturi groase, cu o suprafaţă lunecoasă. Fluorolana-4 este un material plastic din cele mai rezistente din punct de vedere chimic. Aşa, bunăoară, ea nu reacţionează cu acizii, alcaliile, oxidanţii, solubilizatorii. Fluorolana-4 se foloseşte pentru confecţionarea eprubetelor, dopurilor cu şurub, ambalajelor de tipul paharelor, dopurilor, postamentelor etc.

Amestec de PE p. î. cu poliizobutilenă (POV). Copolimerul-bloc PE p. î. cu poliizobutilena se obţine prin valţarea amestecului materialelor date în diferite raporturi.

În practica farmaceutică se folosesc tipurile POV-30 şi POV-50 (deci cu conţinut de 30 şi 50% de PE p. î.). Ambele sînt rezistente chimic faţă de acţiunea apei, alcoolului etilic, soluţiilor de detergenţi şi de dezinfectare. După proprietăţile fizico-mecanice sînt bune numai pentru prepararea articolelor de închidere în formă de garnitură sub dopul care se înşurubează sau ca dop pentru etanşarea soluţiilor apoase sau etanol-apoase. Incompatibilitatea este aceeaşi ca la PE p. î., cît şi ca la uleiurile grase, minerale şi preparatele injectabile.

Pelicula combinată din polietilencelofan (P. C.) P. C. este o peliculă dublă, alcătuită din PE p. î., întinsă pe celofan. În practica farmaceutică se foloseşte tipul PC-2, care nu se stratifică prin menţinerea îndelungată în apă. PC-2 este bună pentru confecţionarea ambalajului de tipul coletelor pentru pulberi, ambalaj de contur de fag pentru comprimate etc. Unirea

materialului are loc prin termosudarea straturilor de polietilenă. Pe suprafaţa ambalajului de celofan se imprimă uşor diferite inscripţii. Incompatibilitatea este aceeaşi ca la PE p. î. şi pelicula din celofan.

Guma. Guma este un produs al vulcanizării cauciucurilor sintetic şi natural. Proprietatea caracteristică a gumei este elasticitatea care se obţine prin adaosul umplutorului şi al răzmuietorului. Dintre gumele confecţionate din cauciucul sintetic pentru întrebuinţarea în practica farmaceutică este adoptată guma alcătuită din butilcauciuc. În majoritatea cazurilor se utilizează ca dopuri şi garnituri. După proprietăţile de etanşare guma depăşeşte simţitor masele plastice. Se recomandă pentru închiderea soluţiilor injectabile apoase, alcoolice şi uleioase şi, desigur, pentru închiderea ambalajelor cu medicamente de uz intern şi extern.

În practica farmaceutică se utilizează şi guma confecţionată din cauciuc siliconizat, care după proprietăţile sale principale nu cedează gumei din butilcauciuc. Guma din cauciuc sintetic prin multe proprietăţi mecanice (rezistenţa la rupere, friabilitatea, tăria ş. a.) este echivalentă proprietăţilor gumei, obţinute din cauciucul natural, însă îi cedează ei prin elasticitate.

Guma din cauciuc natural este incompatibilă cu amilnitritul, validolul, eterul dietilic, camforul, fenolul, uleiurile (grase şi volatile), metilsalicilatul, produsele petrolului, cu soluţiile amoniacale, ale iodului, hidrogenului peroxidat, kaliului permanganat, cu aldehida formică şi hidrogenul clorid, cloroformul, cloretilul, carbonul tetraclorid, eufilina.

Guma alcătuită din cauciuc sintetic este incompatibilă cu aceleaşi substanţe ca şi guma din cauciuc natural, cu excepţia uleiurilor grase şi a preparatelor de oxidare, şi de asemenea a soluţiei de kaliu permanganat şi hidrogen peroxidat.

2.5.3. Mijloace de etanşare

Pentru confecţionarea mijloacelor de etanşare se folosesc materiale plastice, aluminiu, tablă, sticlă şi plută.

Mijloacele de astupare plastice se folosesc ca dopuri de înşurubare sau închidere. Sticla se foloseşte ca dop şlefuit. Aluminiul şi tabla – în formă de capace de astupare prin valţare. Pentru etanşarea capacelor metalice se recomandă folosirea garniturii de plastic sau cauciuc. Pentru etanşare se utilizează de asemenea diferite amestecuri de parafină topită, uneori cu coloranţi, care după răcire se solidifică.

2.6. DIVIZAREA MEDICAMENTELOR

O dată cu prepararea medicamentelor la uzinele farmaceutice are loc şi operaţia de divizare a medicamentelor. Sub divizare subînţelegem procesul tehnic de dozare prin măsurare a volumului (lichidelor) sau cîntărire (substanţe solide) a preparatelor în aşa cantităţi, care sînt îndeajuns pentru bolnav pe o perioadă oarecare de timp. Divizarea este legată cu ambalarea. Din divizare fac parte de asemenea numărarea medicamentelor livrate în comprimate, drajeuri, fiole, capsule gelatinoase.

Operaţiile de divizare la întreprinderile farmaceutice mari sînt concentrate într-o secţie aparte sau fiecare secţie are hola sa aparte.

La întreprinderile moderne operaţia de divizare este mecanizată şi chiar automatizată.

2.6.1. Operaţiile de pregătire preventivă a ambalajului

Dezinfectarea ambalajului. Indiferent de unde a fost primit ambalajul şi de scopul întrebuinţării,el trebuie dezinfectat. Cu acest scop ambalajul este menţinut o durată de 2-3 ore în soluţia de cloramină B 2% sau o oră în soluţia de cloramină B activată 1% proaspăt preparată, sau 2-3 ore în soluţia de peroxid de hidrogen 10% la temperatura de 40°C. Mai apoi ambalajul se clăteşte cu apă purificată şi se sterilizează prin diferite metode.

Spălarea recipientelor. Ambalajul nou din sticlă se ţine în apă caldă (50-60°C) timp de 1-2 ore, apoi se spală folosind detergenţi obişnuiţi (muştarul, săpunul, natriul hidrocarbonat, detergenţii sintetici), după ce ambalajul se clăteşte minuţios mai întîi cu apă potabilă caldă, apoi cu cea purificată.

Spălarea şi clătirea ambalajului se face cu ajutorul maşinilor speciale automate.

Uscarea. Ambalajul de sticlă spălat se usucă în termostate la 150-160°C, timp de o oră. Ambalajul uscat, dacă nu se îndreaptă direct la divizare, atunci se astupă cu dopuri degresate şi uscate şi se păstrează în dulapuri bine închise. Buteliile pentru unguente, lipsite de dopuri, se aranjează în dulap cu gura în jos.

2.6.2. Tratarea articolelor de mase plastice. Spălarea

Ambalajul şi mijloacele de astupare, preparate din articole plastice, sînt rezistente faţă de detergenţii obişnuiţi timp de o oră la temperatura de 50-60°C. Se interzice folosirea mijloacelor abrazive cu acest scop. Rolul principal în acest caz îl au periuţele. Cu ele se spală uşor articolele plastice de murdărie şi praf. Aceste articole trebuie spălate minuţios atît în interior, cît şi exteriorul. După spălare ambalajul se clăteşte de multe ori cu apă caldă, apoi cu apă purificată.

Spălarea articolelor plastice de substanţe solubile în apă. Cu acest scop articolele spălate şi clătite, confecţionate din polistiren şi copolimerul-bloc POV se menţin în apă purificată 3 ore la temperatura de 60°C, din PE p. î. – timp de 2 ore la temperatura de 70°C, din policarbonat, polipropilenă şi PE p. î. – timp de o oră la 100°C.

Articolele din gumă se spală îndelungat în apă curgătoare la 50-60°C, apoi se spală cîte 30 min. pe rînd în soluţia de natriu hidrocarbonat 1%, soluţia de acid acetic 1% (tip IR-119) sau în soluţia de acid clorhidric 1% (tip IR-20, IR-21, I-51) şi în apă purificată, respectînd raportul dintre masa dopurilor şi a lichidului de 1:5 şi clătind bine dopurile fierte în apă după fiecare lichid.

Dezinfectarea articolelor plastice. Tot ambalajul confecţionat din mase plastice, care rezistă la metodele generale de sterilizare termică, se dezinfectează pe această cale. Fierberea şi autoclavarea se efectuează în apă purificată timp de o oră şi 30 min. corespunzător, prelucrarea cu abur fluid – 30 min., tindalizarea în apă purificată – de trei ori cîte o oră de fiecare dată.

Articolele din mase plastice compatibile cu soluţia de hidrogen peroxidat şi care pot fi sterilizate termic, se dezinfectează prin cufundarea lor în soluţia de hidrogen peroxidat 10% timp de 3 ore la temperatura de 40°C cu o clătire posterioară în apă purificată sterilă.

Uscarea articolelor plastice. Articolele plastice dezinfectate, destinate pentru soluţiile oftalmice şi injectabile, nu se recomandă a fi uscate. Articolele se spală preliminar cu soluţia sterilă, care trebuie ambalată, sau cu apă purificată sterilă.

Articolele spălate, care nu sînt destinate pentru ambalarea soluţiilor oftalmice sau injectabile, se usucă în dulapul de uscare la temperatura de pînă la 60°C nu mai mult de 3 ore.

Articolele din gumă, polietilenă şi alte materiale, care conţin polietilenă, destinate pentru ambalarea preparatelor ce conţin uleiuri, se usucă la temperatura de pînă la 40°C. Articolele de polistiren se usucă la temperatura aerului în condiţii obişnuite.

Articolele plastice pînă la întrebuinţarea lor pentru divizare se păstrează în condiţii obişnuite mai departe de calorifere, în dulapuri bine închise, vopsite în interior cu vopsea uleioasă deschisă.

2.7. UTILAJ MODERN PENTRU CONFECŢIONAREA AMBALAJELOR BLISTER ŞI CONTUR DE FAG ÎN PRODUCŢIA FARMACEUTICĂ

Ambalajele blister şi contur de fag, alternativ vaselor de sticlă şi de material plastic, se folosesc tot mai pe larg pentru ambalarea producţiei farmaceutice. Ambalarea formelor medicamentoase solide în blistere şi bandă din celofan şi cositor are un şir de avantaje. Însemnătate mare are, bunăoară, evidenţa încălcării integrităţii ambalajului. În afară de aceasta, atare ambalaje nu sînt într-atît de periculoase pentru copii. În baza cercetărilor efectuate au fost determinate cerinţele pentru securitatea copiilor, care trebuie să corespundă ambalajelor blister şi bandă: efortul de rupere nu mai puţin de 105 kPa sau 50 H pentru proba de lăţimea 15 mm; efortul, depus la etanşare, nu mai jos de 0,2 H/mm^2, intransparenţa materialelor utilizate. Una dintre cerinţele principale este aceea că ambalajul trebuie să prezinte o barieră impermeabilă pentru gaze şi umidiate la conservarea formelor medicamentoase timp de 3-4 ani.

În calitate de materiale pentru confecţionarea ambalajelor termomodelate blister şi tip bandă se folosesc (individual şi în diferite combinări) polivinilcloridul (PVC), polivinilidencloridul (PVDC), laminate cu strat de aluminiu, polisterolul, polipropilena (PP), staniolul, hîrtia, poliesterii. Una dintre ultimele elaborări în acest domeniu ale firmei "Klockner Pentaplast" este laminatul triplu *Alfoil T*, alcătuit din straturi de PVC, PVDC şi polietilenă. În ultimul timp pentru confecţionarea blisterelor tot mai des se foloseşte PP ca material mai ieftin, care se supune prelucrării repetate fără complicaţii, caracteristice pentru prelucrarea deşeurilor din PVC.

Majoritatea ambalajelor blister se furnizează în reţeaua comercială în cutii de carton. De aceea maşinile blister de obicei se instalează într-o linie de producere în ansamblu cu maşinile de cartonat. La instalarea liniei finite, destinată pentru confecţionarea ambalajelor termomodelate, cartonarea şi intercalarea fişelor, se economiseşte esenţial locul, în comparaţie cu instalările maşinilor neintegrale. Din astfel de linii fac parte Bosch TLT 1565C – linia de termomodelare şi cartonare compactă.

Com. 178

Firma "Soteco UK" (Marea Britanie) furnizează un agregat monobloc IMA C62, lucrul căruia fiind deservit de un singur operator asigură depistarea automată şi schimbul tuturor blisterelor deteriorate. Prezenţa unui contor mecanic montat garantează lipsa rebutului la 100%. Dintre maşinile din ultima generaţie face parte maşina IMA C90, prezentată la expoziţia mondială "Interpac". Ea este destinată pentru obţinerea ambalajelor blister din PVC, PP şi staniol. Este înzestrată cu mijloace de control al temperaturii termomodelării cu exactitatea de ± 1°C, ce este foarte preţios la prepararea ambalajelor blister din PP.

La întreprinderea firmei "Ciba-Geigy" în Germania nu demult a fost instalată o maşină nouă a firmei IWK cu o productivitate de 500 ambalaje blister din PP pe minut. În afară de aceasta, firma produce o maşină cu viteză medie BP 300 (pînă la 300 ambalaje pe minut), care lucrează atît în regim continuu, cît şi discontinuu. Aceste maşini sînt destinate pentru formarea, umplerea şi etanşarea ambalajelor în procesul mişcării continue a benzii materialului, ce preîntîmpină ruperea ei şi deplasarea comprimatului din ochiul bulei. Maşina BP 300 poate lucra în sistem cu maşina de cartonat Cartopac CP100 cu productivitatea de cca 100 ambalaje/min.

Firma "Harro Hoefliger" a pus în vînzare o maşină pentru ambalarea în blister a diferitelor produse farmaceutice, faţă de care se cere o atenţie deosebită. Concomitent se asigură un risc minim de poluare şi posibilitatea sterilizării ambalajelor prin iradiere (radiaţie).

Firma "Wasdell Packaging Machines" (Marea Britanie) furnizează o maşină compactă portativă *Autoblis* 2000, destinată pentru ambalarea în blister a producţiei în serii mici pentru efectuarea cercetărilor ştiinţifice şi clinice. Este prevăzut ambalajul blister din PVC de grosimea 300 μm cu viteza de 2000 bucăţi pe oră.

Firma "Klockner-Wolkogon" (Germania) a construit o maşină Compacker–10/L, destinată special pentru confecţionarea blisterelor din folii standarde de polipropilenă. Maşina este înzestrată cu dispozitive de control al temperaturii, al compensării scurtării peliculei între procesele termomodelării şi etanşării, lucrează în sistem cu maşina de cartonat Parkliner – 5/120.

Firma "Uhlman" furnizează maşina de ambalat blister UPS 300 Compact Blister Packer şi maşina de construcţie tip modul UPS2-4. Maşiniile UPS 300 sînt instalate la mai mult de 500 întreprinderi farmaceutice din lume. Productivitatea maşinilor este de pînă la 200 ambalaje pe minut. Regimul lucrului se caracterizează prin datele ergonometrice optime şi posibilitatea schimbului urgent al instrumentului. Maşina poate fi acomodată pentru prepararea ambalajelor blister din staniol prin metoda formării la rece, cît şi pentru ambalarea fiolelor. Sînt prevăzute diferite sisteme pentru alimentarea producţiei farmaceutice automat, cît şi manual, în caz de necesitate.

Firma "Bosch" (Germania) produce linii pentru ambalarea fiolelor în blistere şi include maşina pentru termomodelare TLT 1540 şi maşina de cartonat Bosch CAR T5. Productivitatea liniei – 80 blistere/min. (într-un ambalaj 5 fiole cîte 1 sau 2 ml) sau 60 blistere/min. (5 fiole cîte 5 ml).

Ambalarea în bandă se foloseşte mai rar decît în blistere, însă cu toate acestea, rămîne o formă de ambalare răspîndită a producţiei farmaceutice. Firma "Wasdell Packaging Machines" furnizează maşini Strocar pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, drajeurilor şi supozitoarelor. Maşina poate fi înzestrată cu instrument pentru ambalarea automată sau semiautomată în bandă a pulberilor, granulelor şi lichidelor. Maşina are un contor electronic, ce permite a prognoza lungimea ambalajului finit, cît şi un dispozitiv pentru imprimarea tiparului. Productivitatea maşinii – 150 comprimate sau capsule/min. la ambalarea în două rînduri.

Firma "Uhlman" a montat deja peste 3000 maşini HS 30 Strip Packer, care sînt destinate pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, pulberilor, granulelor şi lichidelor. Maşina HS-40 are o viteză mare, ocupă o suprafaţă minimală, productivitatea e de pînă la 2000 comprimate pe min. (bunăoară, 200 bande cîte 10 comprimate).

Firma "Klockner – Wolkogon" furnizează maşina LA-3/300 pentru ambalarea diversei producţii farmaceutice în bandă, separată în secţii (pînă la 300 secţii/min.). Maşina DRB a aceleiaşi firme este destinată pentru ambalarea formelor medicamentoase solide şi a articolelor medicinale în bandă din staniol de lăţimea 90, 140 şi 210 mm.

Capitolul 3

PROCESELE ŞI APARATELE PRINCIPALE ALE TEHNOLOGIEI MEDICAMENTELOR. ÎNTREBĂRILE DE PRODUCERE GENERALE

3.1. NOŢIUNI TEHNOLOGICE GENERALE

3.1.1. Procesul de producere

Procese de producere sau tehnologice se numesc procesele reproduse pe larg (spre deosebire de cel de laborator) de prelucrare a materialelor naturale şi sintetice în mărfuri de consum. Referitor la industria farmaceutică, în urma anumitor procese se creează o categorie specifică de bunuri materiale necesare pentru fiinţarea societăţii care prezintă medicamente.

În dependenţă de legităţile principale, cărora li se supune desfăşurarea proceselor, se deosebesc: a) *procese mecanice,* legate de prelucrarea corpurilor solide şi supuse legilor mecanicii; b) *procese hidrodinamice,* se supun legilor hidrodinamice; c) *procese termice,* supuse legilor schimbului termic; d) *procese frigorifere,* supuse legilor temperaturilor joase; e) *procese de difuziune,* supuse legilor difuziunii; f) *procese chimice,* legate de transformările chimice ale materiilor prelucrate şi se supun legilor transformărilor chimice.

Toate procesele de producere au loc la fabricarea medicamentelor în condiţii de uzină.

Pentru efectuarea fiecărui proces de producere este necesar de: materie primă, maşini, energie, forţe de muncă.

Procesul de producere este alcătuit din **etape de producere,** iar ele, la rîndul lor, din **operaţii tehnologice aparte.** De exemplu, procesul de fabricare a tincturilor este alcătuit din următoarele etape: a) fragmentarea produsului vegetal; b) percolarea; c) separarea fazelor; d) divizarea. Etapa principală a percolării include operaţii tehnologice efectuate consecutiv: umectarea produsului vegetal cu extragent; încărcarea percolatorului; umplerea percolatorului cu extragent; percolarea – extragerea produsului vegetal.

Procesele de producţie pot fi periodice, continue şi semicontinue.

Procesele periodice se efectuează în aparate cu acţiune periodică. Astfel produsul finit se descarcă din aparat într-un interval de timp, după aceea aparatul se încarcă din nou cu materie primă şi ciclul de producere se repetă.

Majoritatea proceselor tehnologice la fabricarea preparatelor medicamentoase în industria farmaceutică sînt periodice.

Procesele continue efectuate în aparatele cu acţiune continuă se caracterizează prin încărcarea continuă a aparatului cu produs vegetal şi eliberarea continuă a produselor finite. Aceste procese, care permit mecanizarea maximală, se introduc tot mai pe larg în practica întreprinderilor mari farmaceutice. Exemplu de proces continuu poate servi uscarea extractelor în uscătoriile cu valţuri prin pulverizare.

Într-o măsură oarecare aceasta se atribuie şi la procesul semicontinuu (combinat), pentru care numai unele etape sînt continue, iar celelalte – periodice. Exemplu de proces semicontinuu este comprimarea, la care presarea este proces continuu, iar încărcarea cu granulat este periodică.

Procesele continue posedă un şir de avantaje în comparaţie cu cele periodice. Procesele continue permit efectuarea mecanizării şi automatizării fabricării, ce micşorează la minimum folosirea lucrului manual.

3.1.2. Terminologia de producţie

Fiecare proces tehnologic în etapa finală se termină cu eliberarea *produsului finit* – materie de consum. Asemenea produse finite sînt medicamentele care se obţin ca rezultat al anumitor procese tehnologice.

Pentru obţinerea produselor finite este nevoie de *materie primă,* produs natural iniţial, prevăzut în prescripţie (bunăoară, produsul vegetal şi alcoolul pentru tincturi şi extracte, zahărul pentru siropuri, alaunul, creta şi acidul acetic pentru licoarea Burov etc.). În unele cazuri soluţiile extractive etanolice pot fi folosite ca materie primă la prepararea medicamentelor combinate.

Dacă procesul tehnologic parcurge cîteva etape, produsele obţinute în etapele intermediare se numesc *produse intermediare* sau *semiproduse* (de pildă, partea aeriană de ruscuţă de primăvară fragmentată la prepararea adonizidei). În unele cazuri semiprodusele pot fi privite ca produse finite: bunăoară, aceleaşi plante medicinale, fragmentate sau mărunţite, pot fi livrate de uzinele farmaceutice ca produse finite pentru necesităţile farmaceutice.

Pentru livrarea definitivă a produselor finite este nevoie de *materiale auxiliare:* sub ele se subînţeleg materialele care nu intră direct în prescripţia preparatului, dar fără care nu e posibilă eliberarea lui de la întreprindere. Dintre materialele auxiliare face parte, bunăoară, ambalajul.

O dată cu eliberarea produsului finit se obţin şi deşeuri. Bunăoară, preparînd tinctura de odolean, după presare rămîn deşeuri de rădăcini de odolean. E necesar a face deosebire între deşeuri şi **rămăşiţe (resturi).** În cazul dat rădăcina de odolean presată nu poate fi considerată ca deşeu, deoarece ea continuă să menţină o cantitate oarecare de etanol de 70% ca extragent, care poate fi recuperat prin spălarea cu apă sau antrenarea cu vapori. Spălăturile de apă obţinute sau produsele etanolice sînt nişte *produse secundare*, iar produsul vegetal epuizat este rămăşiţa (rest care nu mai poate avea nici o valoare). Pentru ieftinirea producţiei totdeauna se tinde spre a folosi la maximum deşeurile şi micşorarea la minimum a resturilor.

Procesul tehnologic efectuat cu încălcarea regulamentului ori folosirea materiilor prime nestandarde duce la obţinerea **rebutului,** deci a produsului, care nu corespunde standardului. Ultimul poate fi **corectat** sau este **definitiv** în cazul cînd nu mai poate fi corectat prin nici o metodă.

3.1.3. Bilanţul material

Conform legii conservării masei substanţei, cantitatea (masa) materialelor iniţiale (prime) luate în producere pentru prepararea medicamentelor, trebuie să fie egală cu cantitatea (masa) produselor obţinute (produsul finit + produsul secundar + resturile). Cele spuse pot fi scrise prin expresia:

$$G_1 = G_2 + G_3 + G_4,$$

unde: G_1 – materialele iniţiale; G_2 – produsul finit; G_3 – produsul secundar; G_4 – resturi (în kg).

Însă practic cantitatea materiilor obţinute totdeauna este mai mică decît cantitatea materialelor iniţiale. Faptul se lămureşte prin aceea, că la orice producere există şi **pierderi materiale.** De aceea ecuaţia de mai sus trebuie să fie următoarea:

$$G_1 = (G_2 + G_3 + G_4) + G_5,$$

unde G_5 reprezintă pierderile materiale în kg.

Ultima ecuaţie se numeşte ecuaţia bilanţului material; sub bilanţ material se subînţelege raportul dintre cantitatea materialelor iniţiale, produsului finit şi celui secundar, resturi şi pierderi materiale.

Pierderile materiale sînt de diferită proveniență. Cunoaştem pierderi mecanice, care apar cel mai des în lipsa sau mecanizarea incompletă a deplasării materialelor în producere (vărsarea, împrăştierea, irosirea, sfărîmarea). Pot fi pierderi fizico-chimice, bunăoară, prin extragere (extracţia incompletă a substanţelor active), filtrare (pierderea solvenţilor volatili la filtrarea în vid), evaporare (pierderea uleiului eteric la vaporizarea în vid a extracţiei) etc. Sînt posibile de asemenea pierderi de origine chimică, adeseori ca rezultat al reacţiilor incomplete.

Bilanţul material are o însemnătate practică esenţială, deoarece oglindeşte nivelul modernizării procesului tehnologic. Cu cît el este mai deplin efectuat, cu atît, deci, este mai detaliat studiată tehnologia preparatului dat; cu cît în bilanţ există mai puţine pierderi de diferită origine, cu atît mai bine decurge procesul de producere. Şi invers.

Bilanţul material poate fi exprimat şi în formă de tabel. În partea activului tabelului se arată cantitatea materialelor luate în producere, iar în partea pasivului – cantitatea materialelor obţinute şi a pierderilor. Totalul activului şi al pasivului trebuie să fie totdeauna egal.

Bilanţul material poate fi alcătuit: la o singură etapă, operaţie sau încărcare; la o unitate de timp (oră, schimb, 24 ore); la unitate de produs (la 1000 sau 100 kg). Prima formă de alcătuire a bilanţului are loc la un proces tehnologic periodic, iar de la datele bilanţului se poate de pornit cînd se elaborează regulamentul de producere.

A doua formă a calculelor materiale se foloseşte în timpul procesului continuu cu scopul de a stabili cantitatea de substanţă, consumată timp de o oră (schimb etc.) şi cantitatea produselor şi pierderilor obţinute. Bilanţul material alcătuit la 1000 sau 100 kg de produs finit este comod prin aceea, că dintr-o dată se indică **normele de consum** al materiei prime.

În dependenţă de particularităţile materiei prime, bilanţul la unele etape de producere se face nu numai la masa de greutate a materialelor, dar şi la calitatea părţilor lor componente. Bunăoară, pentru produsul vegetal – pe substanţele extractive (inclusiv active), umiditate, reziduu sec, pentru etanol – pe etanol absolut şi apă. Este necesar de menţionat că bilanţul material poate fi alcătuit nu numai pentru toate materialele (suma totală), care iau parte în proces, dar şi pentru unul singur.

Folosindu-ne de ecuaţia bilanţului material, se pot determina, de asemenea, şi caracteristicile tehnologice generale ale procesului cum sînt: valoarea randamentului, consumul tehnologic, coeficienţii de consum, normele de consum.

Randamentul (η) reprezintă raportul cantităţilor produsului finit (G_2) faţă de masa materialelor iniţiale (G_1), exprimat în procente:

$$\eta = \frac{G_2}{G_1} \times 100\%.$$

Consumul tehnologic (ε) reprezintă raportul dintre cantitatea pierderilor materiale faţă de masa materialelor iniţiale, exprimat în procente:

$$\varepsilon = \frac{G_5}{G_1} \times 100\%.$$

Coeficientul de consum (K_c) reprezintă raportul dintre masa totală a materiilor prime faţă de masa produsului finit:

$$K_c = \frac{G_1}{G_2}.$$

Folosindu-ne de coeficientul de consum, nu e greu de calculat normele cantităţilor de materie primă necesară – **normele de consum** (N_c), înmulţind cifrele farmacopeice din prescripţii cu coeficientul de consum. Dacă procesul tehnologic este urmat de formarea deşeurilor, care sînt prelucrate în produse secundare şi resturi, toate calculele descrise mai sus puţin se complică. În acest caz randamentul şi consumul tehnologic este determinat nu din masa materiilor prime, ci în procente faţă de randamentul teoretic.

$$\eta = \frac{G_2}{G_1-(G_3+G_4)} \times 100\%; \qquad \varepsilon = \frac{G_5}{G_1-(G_3+G_4)} \times 100\%.$$

Coeficientul de consum de asemenea se calculează pornind de la raportul randamentului teoretic faţă de masa produsului finit:

$$K_c = \frac{G_1-(G_3+G_4)}{G_2}.$$

3.1.4. Bilanţul energetic

Prelucrarea materiei prime (în medicamente) este legată nemijlocit de consumul energiei mecanice, termice, electrice etc., de aceea o dată cu bilanţul material la uzinele farmaceutice se alcătuieşte şi cel energetic, bazîndu-se pe legea conservării energiei, conform căreia cantitatea energiei, introdusă în

procesul de fabricare, trebuie să fie egală cantităţii de energie, obţinută în urma procesului efectuat. Acest principiu de asemenea se exprimă prin ecuaţia unde activul energiei trebuie să fie egal cu pasivul ei.

Pe fiecare formă de energie consumată se alcătuieşte bilanţul său material. Bunăoară, la consumarea energiei termice se alcătuieşte ecuaţia bilanţului termic, care se exprimă în felul următor:

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 = Q_4 + Q_5,$$

unde Q_1 este cantitatea de căldură, inclusă în proces cu materialele în formă de căldură fizică; Q_2 – cantitatea de căldură, introdusă în proces din afară; Q_3 – cantitatea de căldură, eliminată în urma procesului efectuat; Q_4 – cantitatea de căldură exclusă din proces cu materialele în formă de căldură fizică; Q_5 – cantitatea de căldură pierdută în mediul înconjurător.

Această ecuaţie permite a determina orice mărime, dacă toate celelalte sînt cunoscute.

3.2. NOŢIUNI GENERALE DESPRE MAŞINI ŞI APARATE

Maşina este o cuplare de mecanisme, care efectuează o mişcare oarecare necesară pentru a transforma energia sau a efectua un lucru. Piesele principale ale fiecărei maşini sînt mecanismele de mişcare, de tracţiune şi executive, lucrul cărora se face în interconexiune. În calitate de mecanism de tracţiune se folosesc motoarele, în care una sau altă formă de energie este transformată în energia mecanică a unui arbore rotitor sau a unui piston care se mişcă rectiliniu. Ca mecanisme de tracţiune servesc uneltele (piesele) cu ajutorul cărora are loc schimbarea proprietăţilor, stării, formei sau poziţiei obiectului prelucrat. Pentru ca mecanismul de tracţiune să fie pus în funcţie de mecanismul de mişcare, este nevoie de mecanisme de transmisie.

În condiţiile întreprinderilor farmaceutice, în calitate de motoare se folosesc cu preponderenţă cele electrice şi mai rar cele cu abur. Cît priveşte mecanismele de tracţiune şi de transformare a mişcării, ele se întîlnesc aproape la toate felurile (variaţiile) cunoscute de maşini şi aparate farmaceutice.

Fiecare mecanism de tracţiune şi transformare a mişcării reprezintă un lanţ cinetic, alcătuit din cuplaje şi elemente. Elementele sînt folosite pentru a îmbina doi arbori sau un arbore cu o altă piesă. Bunăoară, elemente sînt biela, curelele de transmisie, valţurile, rolele etc. Cuplajul serveşte pentru transmi-

Com. 178

terea energiei mecanice de la un arbore conducător la un arbore condus. Deci cuplajul cinetic este orice legătură de ansamblu a două elemente, bunăoară a pistonului şi cilindrului. Acest cuplaj cinetic permite numai mişcarea rectilinie a pistonului în cilindru şi de aceea el se numeşte bielă. Manivela care poate săvîrşi mişcarea faţă de piston se numeşte ghidaj sferic. Şurubul în ansamblu cu piuliţa se numeşte ghidaj elicoidal.

Asamblarea ghidajelor alcătuieşte un lanţ cinetic, care conţine un număr diferit de cuplaje. Bunăoară, la mecanismul bielă–manivelă cunoaştem patru cuplaje, iar la angrenajul cu roţi de lanţ – zeci de cuplaje.

3.2.1. Mecanisme de transmisie

Mecanismele de transmisie sînt de două tipuri: prin asamblarea directă a pieselor fixate pe arbori; prin intercalarea unui element de tracţiune, cum ar fi o bandă (curea). În ambele cazuri arborul conducător este cuplat cu arborul condus fie prin frecare, fie prin intermediul coroanelor dinţate care angrenează între ele. Vitezele de rotaţie dintre arborul conducător şi cel condus de obicei variază; raportul dintre aceste viteze se numeşte raport de transmitere.

Mecanisme cu elemente asamblate direct

Transmisia cu roţi de fricţiune este alcătuită din două roţi (fig. 1), cuplate împreună atît de forţat, încît la rotirea roţii 1 începe să se rotească în direcţie opusă roata 2 (rotire contrară).

Transmisia se face astfel, numai datorită frecării dintre ambele roţi. Deoarece e posibilă alunecarea unei roţi de pe cealaltă şi ca rezultat încălcarea raportului de transmitere, transmisia cu roţi de fricţiune se foloseşte rar la transmisiile mici. În loc de roţi, transmisia cu fricţiune poate fi de formă cilindrică sau conică şi,de asemenea,de discuri.

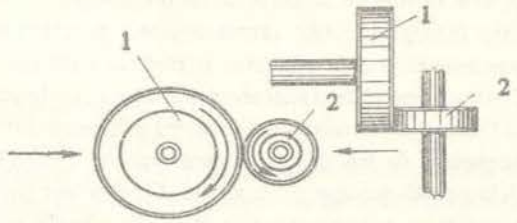


Fig. 1. Transmisie cu roţi de fricţiune

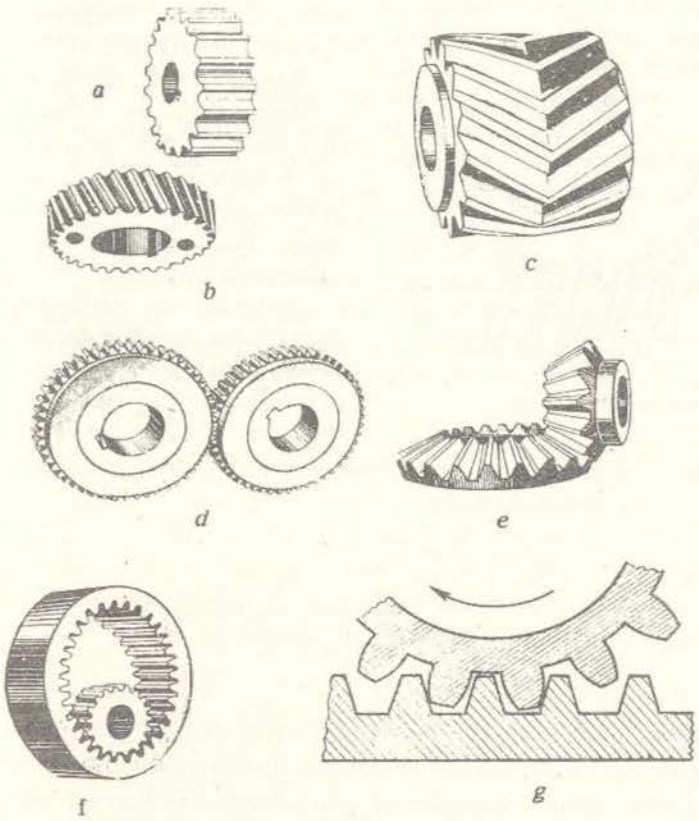


Fig. 2. Angrenaje. Lămurire în text

Angrenaje cu dinţi. Se deosebesc de transmisia cu roţi de fricţiune prin aceea că piesa conducătoare şi piesa condusă sînt cuplate între ele cu asigurare prin formă, datorită coroanelor dinţate care angrenează între ele. Cu scopul de a transmite lent mişcarea în loc de roţi cilindrice cu dinţi drepţi (fig. 2, a) se folosesc angrenaje cu dinţi înclinaţi (fig. 2, b) şi şevro (fig. 2, c). În funcţie de amplasarea relativă în spaţiu a axelor de transmisie şi mişcării relative a flancurilor dinţilor, se deosebesc angrenaje cu axele paralele (fig. 2, d), folosite la transmisia dintre axele paralele, şi angrenaje cu roţi conice (fig. 2, e), folosite pentru transmisia cu axele încrucişate. Dacă trans-

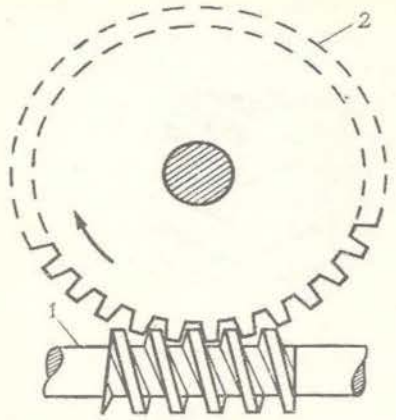


Fig. 3. Angrenaj cu şurub-melc

misia de rotaţie dintre axele paralele trebuie efectuată fără schimbarea direcţiei de rotaţie, se folosesc angrenaje cu dinţi interiori (fig. 2, f).

Rigoleta cu dinţi (tija sau rigoleta cu dinţii tăiaţi pe o parte) cuplată cu o roată dinţată, denumită angrenaj cu cremalieră, serveşte pentru transformarea mişcării de rotaţie în cea rectilinie (fig. 2, g). Acest mecanism se întîlneşte la macarale.

Angrenaj cu şurub–melc. Pentru transmiterea mişcării dintre doi arbori care se încrucişează sub un unghi drept şi pentru rapoarte mari de transmitere (pînă la 100) se folosesc de obicei angrenaje cu melc cu un singur început (fig. 3) care sînt alcătuite din melc (şurub) (1) şi roata dinţată (2).

3.2.2. Mecanisme cu elemente de tracţiune

Transmisia cu curea. Transmiterea forţelor de tracţiune prin elemente de tracţiune este recomandabilă atunci cînd distanţele sînt relativ mari şi pot fi uşor învinse printr-o "tracţiune cu şnur". Roata fixată pe arborele motorului care transmite mişcarea de rotaţie se numeşte conducătoare, iar cea care primeşte mişcarea – condusă.

Transmisia cu curea este folosită pe larg, deşi volumul e relativ mare şi raportul de transmitere e inexact din cauza alunecării şnurului. Avantajul principal – mişcarea lentă fără zgomot, rezistă la supraîncărcări şi se îngrijeşte simplu.

Transmisia prin roţi de lanţ. Cînd se cere ca elementul de tracţiune să se întindă cît mai puţin, el poate fi executat din metal. Lanţurile sînt întinse pe nişte roţi dinţate, fixate pe cilindri.

3.2.3. Mecanisme de transformare a mişcării

Mecanism bielă-manivelă. Mecanismul bielă-manivelă se foloseşte pentru transformarea mişcării de du-te-vino în cea de rotaţie şi invers. Lanţul cinetic al acestui mecanism (fig. 4, a) este alcătuit din următoarele ghidaje: manivelă (3), bielă (2) şi culisou (1), cuplate între ele cu ghidaje rotative (şarnieră) şi ghidaj de translaţie. Manivela (fig. 4, b) prezintă un fus aşezat excentric sau bolţul (3) asamblat cu arborele rotitor (1) prin intermediul braţului (2). Biela (fig. 4, c) reprezintă o tijă (3) de formă rotundă sau de altă formă în secţiune, terminaţiile căreia sînt lărgite la capete. Unul dintre capetele (4) bielei este asamblat prin şarnieră cu culisoul, iar celălalt (2) – cu bolţul manivelei. Culisoul (fig. 4, d) este alcătuit din glisiera (1) care alunecă pe ghidajul bolţului (2) pentru asamblarea manivelei (3) cu tija. Mecanismele bielă–manivelă se folosesc pe larg la pompele cu pistoane, compresoare, maşini cu abur, motoare cu ardere internă şi alte maşini.

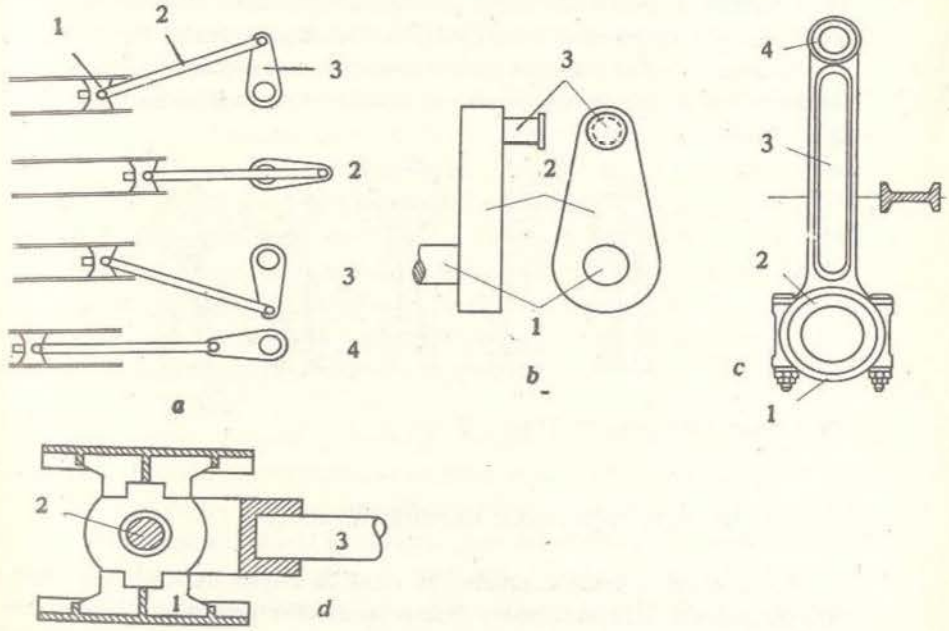


Fig. 4. Mecanismul bielă-manivelă. Lămurire în text

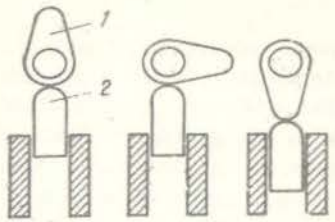


Fig. 5. Mecanismul cu camă. Lămurire în text

Mecanismul cu culisă este o varietate a mecanismului bielă-manivelă, destinat pentru transformarea mişcării de rotaţie în oscilaţie du-te-vino. Se întîlneşte la maşinile cu abur, în mecanismele de separare a aburilor, la diferite maşini-unelte, maşini şi aparate.

Mecanismul cu camă (fig. 5) reprezintă un cuplu cinetic, alcătuit din camă (1) şi împingător (2). Mecanismele cu camă sînt pe larg răspîndite, deoarece cu ajutorul lor se pot efectua diferite forme de mişcare.

Mecanisme cu excentric. Cînd conturul camei se face în formă de circumferinţă, însă este forţată să se miste în jurul axului, care nu corespunde cu centrul, asemenea camă se numeşte excentrică. Excentricul poate fi privit şi ca o variaţie a bielei-manivelei, care rezultă în urma măririi diametrului axului sau al bolţului pînă la o aşa mărime, încît dispare braţul (fig. 6).

Excentricele sînt destinate pentru transformarea mişcării de rotaţie în cea de du-te-vino şi sînt răspîndite pe larg în diferite maşini, inclusiv la prese de comprimare.

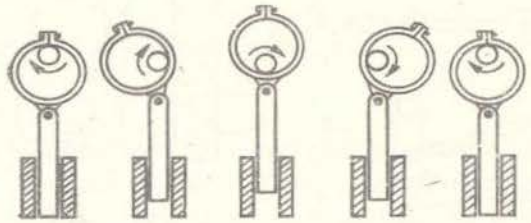


Fig. 6. Mecanismul cu excentric. Lămurire în text

3.3. NOŢIUNI GÈNERALE DESPRE APARATE

La producerea medicamentelor, în afară de maşini, se folosesc pe larg şi diferite aparate. Aparatul este o instalaţie în care asupra produsului sau a materialelor primite se efectuează o acţiune, care este însoţită de schimbările proprietăţilor fizico-chimice sau aie stării agregative (bunăoară, percolatoare, uscătorii, destilatoare etc.). În aparate au loc procese de difuziune, de căldură,

chimice etc.). Partea principală a fiecărui aparat este camera de lucru, în care materia primă sau produsele sînt prelucrate sub acţiunea factorilor fizico-chimici şi biologici.

3.3.1. Caracteristica generală a aparatelor şi maşinilor

Una din principalele caracteristici ale aparatelor şi maşinilor este productivitatea lor. Ea poate fi exprimată în două feluri: prin cantitatea materialelor prime, utilizate în producţie într-o unitate de timp; prin cantitatea de produse primite într-o unitate de timp. Cantitatea de materiale (sau produse) se exprimă în unitate de masă sau volum, iar în caz de produse finite – în bucăţi. Bunăoară productivitatea maşinilor de comprimat se va exprima prin numărul de comprimate pe minut (comp/min.), productivitatea bateriilor de extracţiune – în 1/24 ore, productivitatea morii cu bile – în kg/oră etc.

Productivitatea aparatelor şi a maşinilor este funcţia directă a dimensiunilor şi a vitezelor de decurgere a proceselor în aparate şi maşini. Evident, cu cît este mai mare volumul percolatorului, cu atît mai mare cantitate de tinctură se va căpăta, cînd toate celelalte condiţii sînt egale între ele datorită lui. Maşinile de comprimat rotative sînt mai productive decît cele cu excentric, deoarece, avînd aproximativ aceleaşi dimensiuni, ele după construcţie sînt mai moderne şi procesul de tabletare în ele decurge mai intens.

În afară de productivitate, aparatele şi maşinile se caracterizează prin putere, deci prin lucrul, cheltuit sau obţinut într-o unitate de timp. Puterea se exprimă în J/s.

Se deosebesc puterea cheltuită asupra arborelui maşinii sau a aparatului şi puterea motorului, care pune maşina în mişcare. Din cauza pierderii de energie, în meçanismele de transformare şi angrenaje puterea motorului totdeauna este mai mare decît cea a arborelui. Altfel vorbind, capacitatea utilă totdeauna este mai mică decît puterea practic cheltuită. Raportul dintre puterea utilă şi puterea practic consumată se numeşte randament. Cu cît randamentul este mai aproape de unitate, cu atît mai eficace lucrează acel sau alt aparat ori maşină.

3.4. TRANSPORTAREA MATERIALELOR LA UZINE

3.4.1. Transportarea lichidelor

Transportarea lichidelor în industria farmaceutică este o operaţie zilnică. Ea se efectuează prin conducte, pe baza diferenţei de presiune dintre punctele iniţiale şi finale. Dacă lichidul se transportă de la un nivel mai înalt la altul mai jos, transportarea are loc prin curgerea liberă. În acele cazuri cînd lichidul trebuie să fie transportat invers sau orizontal, se folosesc diferite pompe sau alte mecanisme.

Conducte şi ţevi. Conductele sînt alcătuite din ţevi, confecţionate din diferite materiale, în dependenţă de destinaţia lor.

Ţevi de fontă. Ţevile de fontă se folosesc în special pentru conductele subterane. Comparativ cu ţevile de fier, ele sînt mai rezistente la coroziuni.

Ţevi de oţel. Ţevile de oţel sînt utilizate pe larg. Însă ele sînt slab rezistente la acţiunile chimice. Soluţiile de săruri ca atare sporesc coroziunile mai mult decît apa. În mediul de alcool, în lipsa apei, fierul practic nu se supune coroziunii. Aceasta se referă şi la alţi solvenţi organici (eter, cloroform, dicloretan etc.).

Ţevi de oţel inoxidabil. Aceste ţevi sînt utilizate pe larg în industrie, unde se cere o rezistenţă stabilă a ţevilor şi a materialelor constructive la coroziuni.

Ţevi de aluminiu. Greutatea specifică mică şi conductibilitatea căldurii mari fac ţevile de aluminiu foarte preţioase. Aluminiul se acoperă cu o peliculă de oxid la acţiunea asupra lui a oxigenului din aer. Această peliculă protejează aluminiul de oxidarea de mai departe. Aluminiul este rezistent la acţiunea acidului sulfuric diluat şi concentrat. Acidul sulfuric de concentraţie medie distruge aluminiul. La fel se comportă aluminiul şi în acid azotic. Acidul clorhidric distruge pelicula oxidului de aluminiu. Aluminiul este rezistent în acid acetic şi în multe medii organice. Bazele distrug pelicula protectoare. Produsele corosive ale aluminiului nu sînt toxice. Cu cît aluminiul este mai purificat, cu atît mai puţin el se supune coroziunii.

Ţevi de cupru. Din cauza preţului scump, ţevile de cupru se folosesc numai în cazuri speciale, de obicei, o întrebuinţare mai mare au ţevile ieftine confecţionate din alamă. Alama reprezintă un aliaj al cuprului cu zincul, care conţine pînă la 50% zinc. După proprietăţile sale,alama se apropie de cupru.

Ţevi de titan. În ultimul timp tot mai frecvent se utilizează un material nou rezistent la coroziuni – titanul. După proprietăţile mecanice el nu cedează oţelului carbonat, iar prin rezistenţa chimică îl depăşeşte pe acesta.

Ţevi de ceramică. Ceramica nu se distruge de acizi, însă este slab rezistentă din punct de vedere mecanic. Nu menţine temperatura înaltă şi crapă deja la variaţii minime de temperaturi. Se foloseşte la construcţia liniilor subterane de canalizare şi pentru confecţionarea conductelor pentru acid.

Ţevi de sticlă. Aceste ţevi sînt mai dure decît cele de ceramică, ele suportă mai uşor variaţiile de temperatură. Ţevile din sticlă de cuarţ (cuarţul conţine nu mai puţin de 99,3% de SiO_2) posedă o rezistenţă termică deosebită şi aproape că nu-s sensibile la schimbările bruşte de temperatură, sînt rezistente la acizi (în afară de cel fluorhidric). Bazele puternice şi sărurile cu mediu alcalin distrug cuarţul. Ţevile din sticlă silicată posedă de asemenea şi rezistenţă chimică, însă rezistenţa termică a lor, de obicei, nu depăşeşte 300°C (la cuarţ pînă la 1000°C) şi suportă slab răcirea bruscă. Ţevile cu pereţii groşi, cu diametrul de pînă la 100 mm şi lungimea pînă la 3 m sînt prevăzute pentru lucru la o presiune de pînă la 8 atmosfere şi la o temperatură cu intervale de la 50 pînă la 150°C.

Ţevile din mase plastice au găsit o răspîndire largă în industria farmaceutică, îndeosebi cele din viniplast. Viniplastul are o rezistenţă chimică înaltă la acţiunea diferiţilor agenţi agresivi, inclusiv acizii (fluorhidric etc.), bazele, amoniacul, alcoolul etc. Dezavantajul viniplastului este rezistenţa termică joasă (pînă la 60°C) şi proprietatea de a se sfărîma, mai ales la temperaturi mai joase de –20°C.

Robinetele se folosesc pentru închiderea conductelor cu scopul de a opri şi pentru deschiderea conductelor cu scopul de a porni din nou mişcarea lichidelor. Deosebim robinete simple şi automate. Cele simple pot fi închise sau deschise cu forţele externe: cu mîna, cu motorul electric, mecanisme hidraulice sau de aer. La cele automate, închiderea sau deschiderea are loc sub acţiunea fluidului transportat.

Robinetele reprezintă nişte dispozitive pentru reglarea cantităţii lichidului transportat. Robinetele nu sînt folosite la conductele cu abur.

Valve (supape). Cu ajutorul valvelor se reglează uşor torentul fluidelor. Sînt folosite pe larg la conductele de apă, abur, aer comprimat, linii de vapori etc.

Clapete reversibile. Se folosesc în acele cazuri, cînd mişcarea trebuie să fie numai într-o direcţie. Deosebim supape de ridicare şi turnante. Corpul robi-

netelor, valvelor, clapetelor se face din fontă, celelalte piese din alamă, bronz şi aliaje speciale.

Transportarea sau ridicarea fluidelor poate fi efectuată cu: a) ajutorul aerului sau gazului comprimat (la sifoane, montejiu); b) jetul de aer, apă sau vapori (în pompe cu jet); c) pistonul (la pompe cu pistoane); d) roţi cu palete ce se rotesc cu viteze mari (la pompele centripete).

3.4.2. Transportarea solidelor

Dispozitivele folosite în producţia farmaceutică pentru permutarea substanţelor solide pot fi clasificate în trei grupe de transportoare: mecanice, pneumatice, gravitaţionale.

Transportoare mecanice. Unul din cele mai simple transportoare mecanice este cel cu bandă, alcătuit dintr-o bandă infinită, întinsă pe două tobe, una din care se pune în mişcare de rotaţie. Capătul benzii în mişcare formează un uluc, datorită căruia pe bandă se aşază o cantitate mare de material. Transportoarele cu benzi se folosesc pentru a permuta corpurile pulverulente şi ale articolelor cu bucata în direcţie orizontală sau puţin înclinată (nu mai mare de 220°). Viteza de mişcare a benzii 0,8–1 m/s. Transportoarele cu bandă deseori alcătuiesc partea principală a aparatelor (spre exemplu, în uscătoriile cu bandă) sau un element în ciclul de producţie (spre exemplu, la operaţiile de divizare).

Elevatoarele se folosesc pentru permutarea corpurilor pulverulente în direcţie verticală. Elevatorul este alcătuit din învelitoare în care se mişcă o bandă (sau un lanţ) infinită cu căuşe fixate pe ea. Viteza de mişcare a elevatorului este de 0,3-0,8 m/s.

Şnecul (transportorul elicoidal) – dispozitiv pentru permutarea materialelor făinoase sau în formă de caşiţă în direcţie orizontală sau puţin înclinată. Şnecul reprezintă un jgheab închis în care este montată o elice rotitoare infinită. Materialul care nimereşte pe şnec se transportă în el asemănător piuliţei care se învîrteşte pe şurub. Forma elicelor folosite în şnec depinde de proprietăţile materialului transportat. Productivitatea şnecurilor depinde de diametrul şi numărul de turaţii ale şurubului (45-100 tur/min.).

Transportoare pneumatice. Se folosesc pentru transportarea în direcţie orizontală sau verticală a substanţelor uşoare, suspendate într-un jet de aer. Se deosebesc transportoare pneumatice prin: 1) aspiraţie şi 2) suflare.

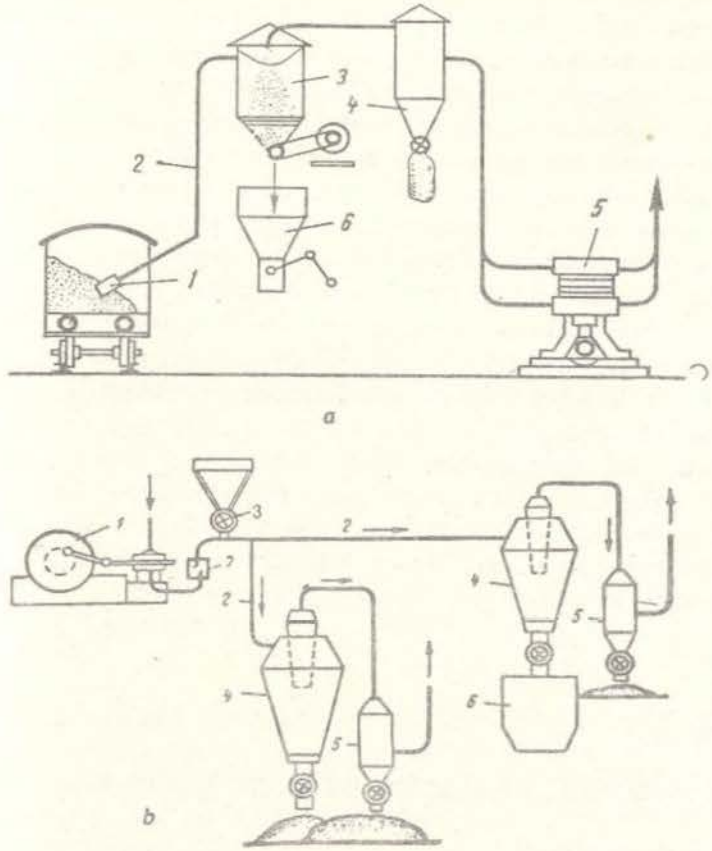


Fig. 7. Scheme de instalaţii pneumatice. *a* — schema instalaţiei pneumatice prin aspirare: 1 — ajutaj de aspirare; 2 — conductă; 3 — colector; 4 — filtru-sac; 5 — pompă cu vid; 6 — buncăr colector; *b* — schema instalaţiei prin suflare: 1 — compresor; 2 — conductă; 3 — descărcător; 4 — colector; 5 — filtru; 6 — buncăr colector; 7 — rezervor

Schema instalaţiei pneumatice prin aspiraţie este prezentată în fig. 7, a. Cu ajutorul pompei de vid (5) în instalaţie se creează o descărcare relativă. Materialul se transportă într-un jet de aer prin conductă (2) în colector (3) şi mai departe în buncăr (6). Dacă există pericolul că materialul uşor pulverizat ar putea astupa pompa, atunci între colector şi pompă se uneşte un filtru-sac (4). Instalaţiile pneumatice prin aspiraţie acumulează şi de aceea

sînt folosite cu succes pentru transportarea materialelor din mai multe puncte într-un centru comun, bunăoară la producţia substanţelor toxice deşeurile sub formă de praf se aspiră de la locurile de lucru într-un colector comun.

Schema instalaţiei prin suflare este prezentată în fig. 7, b. Cu ajutorul compresorului 1 aerul comprimat prin rezervorul 7 se transmite în conducta 2, unde din buncărul 3 nimereşte materialul ce se transportă.

Materialul suflat de curentul de aer se îndreaptă în colectorul 4, de unde şi se descarcă la nevoie. Cînd materialele sînt foarte uşor pulverulente, de asemenea este necesar filtrul (5). Instalaţiile de transportare pneumatică prin suflare pot fi folosite pentru transportarea drogului la aparatele necesare (bunăoară, drogul fragmentat la extractoare). Viteza de mişcare a aerului în transportoare poate atinge 25 m/s; pentru 1 kg de material se cer aproximativ 3-6 m^3 de aer, în dependenţă de proprietăţi, greutate specifică relativă a materialului, distanţă etc.

Transportoare gravitaţionale. Aceste dispozitive transportă materiile prime sub acţiunea forţei de gravitaţie. Aici pot fi menţionate ulucele şi ţevile de scurgere. Datorită simplităţii în construcţie, lipsei mecanismelor în mişcare şi pierderii de energie la transportarea materialelor aceste dispozitive se folosesc deseori pentru transportarea diferitelor greutăţi între etaje.

Capitolul 4

PULVERIZAREA ŞI CERNEREA CORPURILOR SOLIDE

4.1. PULVERIZAREA

Pulverizare se numeşte procesul de micşorare a dimensiunilor particulelor de materiale solide. În funcţie de dimensiunea particulelor materialelor iniţiale (D) şi finite (d) se deosebesc două feluri de pulverizare: zdrobirea şi măcinarea. Caracteristica aproximativă* a zdrobirii şi măcinării, cît şi a claselor lor, este redată în tab. 2.

* Determinarea pulverizării pulberilor şi caracteristica sitelor sînt prezentate în FS ed. XI.

Tabelul 2

Caracteristica categoriilor şi clasele pulverizării

Categoria pulverizării	Clasa pulverizării	D	d
		mm	
Zdrobirea	măşcată	1000	250
	medie	250	20
	măruntă	20	1-5
Măcinarea	grosieră	1-5	0,1-0,04
	medie	0,01-0,04	0,005-0,015
	fină	0,1-0,04	0,001-0,005
	coloidală	<0,1	<0,001

Raportul dintre dimensiunile particulelor liniare pînă la măcinare (D) şi după (d) se numeşte grad de măcinare. La fel se poate spune şi în cazul raportului volumelor particulelor pînă la măcinare (V) şi după (v).

$$n = \frac{D}{d}.$$

4.1.1. Bazele teoretice ale pulverizării

În practica farmaceutică în procesul tehnologic deseori este nevoie de a pulveriza materialele. Pot fi supuse pulverizării diferite materiale: preparate anorganice şi organice sub formă de bucăţi de dimensiuni mai mari sau mai mici, produsul vegetal al plantelor medicinale cu diversă structură anatomomorfologică.

Pulverizarea poate fi efectuată manual în mic sau folosind diferite maşini. În condiţii de uzină pulverizarea se face numai cu ajutorul maşinilor.

Principiile generale de pulverizare. Deşi sînt foarte diverse, la toate concasoarele se folosesc următoarele metode principale de mărunţire: strivirea, presarea, despicarea, ruperea, tăierea, forfecarea, lovirea, triturarea.

Strivirea (fig. 8, a). Forţa mecanică se depune de deasupra prin presare, suprafeţele elementelor de lucru ale concasorului, de obicei, sînt plate. Corpul ce se pulverizează se deformează în tot volumul şi cînd tensiunea lui internă va depăşi limita de tărie, corpul se distruge – se obţin bucăţi de diferite dimensiuni şi forme.

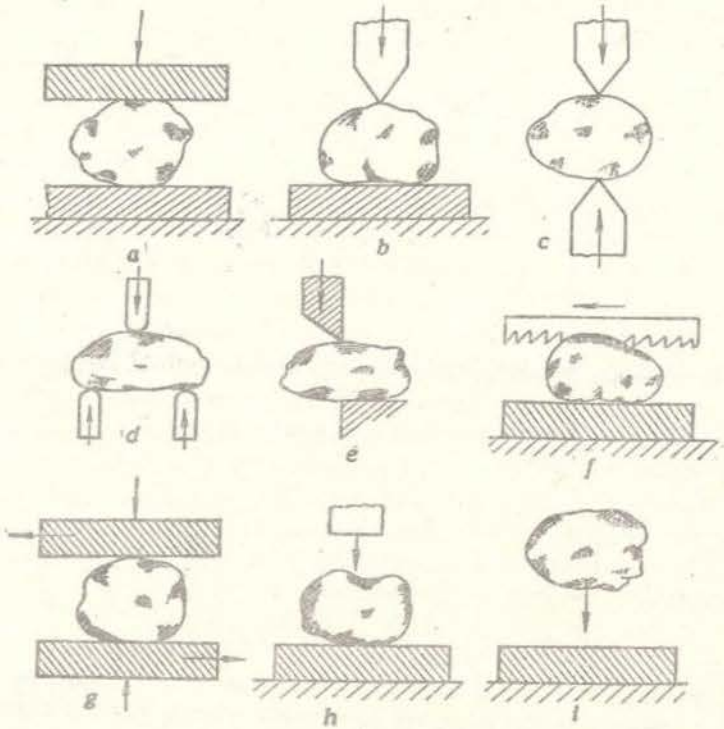


Fig. 8. Metodele de mărunțire: *a* — strivire, presare; *b*, *c* — despicare; *d* — rupere; *e* — forfecare; *f* — tăiere; *g* — triturare; *h* — lovire forțată; *i* — lovire liberă

Despicarea (fig. 8, b, c). Forța este depusă de sus și de jos brusc sau progresiv cu ajutorul elementelor de lucru ale concasorului în formă de pană. Deoarece corpul supus despicării se desface în părți numai în locurile unde se concentrează forțele principale, bucățile obținute nu sînt uniforme după dimensiuni, nici după formă.

Ruperea (fig. 8, d). Corpul se distruge sub acțiunea forțelor de îndoire, care acționează fiind deplasate una în întîmpinarea alteia, prin aplicarea unei forțe superioare între două forțe inferioare. Dimensiunile și forma bucăților sînt aproximativ la fel celor despicate.

Forfecarea (fig. 8, e). Forța mecanică este depusă de deasupra, de obicei prin salt; suprafețele de lucru sînt ascuțite, taie bine (cuțite). Procesul ușor se reglează, permite de a forfeca corpul în dimensiuni necesare, iar cînd e nevoie și după forma necesară.

Tăierea (fig. 8, f). Forța este depusă de la o parte, progresiv, părțile de lucru ale concasorului au dinți ascuțiți. La fel ca și la forfecare, pot fi obținute bucăți de dimensiuni necesare și de forma cerută.

Trturarea (fig. 8, g). Forța este depusă de deasupra și dintr-o parte progresiv; suprafețele elementelor de lucru ale concasorului sînt sferice sau plate. Corpul se triturează sub acțiunea combinată a forțelor care presează, întind și taie, în consecință rezultînd un produs pulverulent.

Lovirea. Corpul se zdrobește în bucăți în urma forțelor cu acțiune dinamică. Lovirea poate fi efectuată dublu: 1) asupra corpului ce se mărunțește cu ajutorul ciocanelor – elementelor de lucru ale concasorului, bilelor etc. (fig. 8, h); 2) corpul ce se mărunțește se lovește singur de suprafețele elementelor de lucru ale concasorului sau cu alte corpuri în zbor (fig. 8, i). În primul caz efectul mărunțirii depinde de energia cinetică a corpului ce se lovește, în al doilea – de viteza lovirii corpului de suprafețele de lucru ale elementelor concasorului. Morile se aleg în dependență de starea fizică și de proprietățile materialelor prelucrate, cît și de gradul de finețe, care trebuie atins. Pentru materialele ce se deosebesc prin duritate însemnată, este rațional de folosit concasoare, care lucrează pe principiile strivirii și lovirii. Pentru materialele vîscoase, fibroase mai eficace va fi trturarea, pentru cele cu fibre lungi – forfecarea, pentru cele lemnoase și foarte dure – tăierea, pentru cele fragile – despicarea etc. Practic, aceste forțe acționează la toate morile în ansamblu una cu alta: de exemplu, strivirea cu trturarea, lovirea cu despicarea și trturarea etc.

4.1.2. Ipotezele trturării

Deși mașinile de măcinat au răspîndire largă și sînt importante în procesul de producție, teoria care ar fi pusă la baza procesului de pulverizare deocamdată nu există. Teoretic, la baza pulverizării stă principiul determinării energiei pierdute la trturare (lucrul pulverizării).

Prima încercare de a găsi soluția la această problemă a fost făcută de Rittinger încă în anul 1867. El a propus ca lucrul cheltuit la pulverizare să fie proporțional suprafeței noi apărute a materialului pulverizat.

După cum se ştie, materialul de pulverizat are duritate, prin care se subînţelege proprietatea materialului de a se opune zdrobirii sub acţiunea forţelor exterioare. Corpul supus acţiunii forţelor exterioare încearcă o *deformare*, care poate fi *elastică* şi *plastică*. Deformarea elastică dispare după ce forţele mecanice sînt înlăturate fără a aduce vreo pagubă durităţii corpului. În cazul deformării plastice dimensiunile şi forma corpului după înlăturarea forţelor mecanice nu se restructurează. Rezultatul practic al deformării plastice este slăbirea durităţii corpului, însoţită de schimbarea formei lui. Conform ipotezei lui Rittinger, triturînd corpurile solide, în prim-plan se află acele deformări care sfărîmă materialul prin despicare. De aceea şi lucrul efectuat la mărunţire se pierde mai întîi la formarea crăpăturilor de despicare. În calculele sale Rittinger nu ia în vedere pierderile de energie la deformarea elastică a corpului. Următoarea condiţie în ipoteza lui Rittinger este aceea că el permite formarea bucăţilor cubice pînă şi după triturare. De aceea, calculînd lucrul, în formula lui Rittinger se introduce un coeficient luînd în consideraţie forma neregulată a bucăţilor, care există în realitate.

În anul 1874 Kirpiciov, iar mai tîrziu Kick, în 1885, au propus o ipoteză "de volum" a zdrobirii, după care reiese că pierderea energiei la triturarea materialului dat, cînd toate celelalte condiţii sînt egale, este direct proporţională volumului sau greutăţii lui. După Kirpiciov, lucrul zdrobirii poate fi exprimat prin relaţia:

$$A = \frac{\sigma^2 V}{2E},$$

unde A este lucrul zdrobirii, σ – mărimea tensiunilor de despicare, V – volumul corpului ce se despică, E – modulul elasticităţii materialelor de mărunţit.

Ambele ipoteze s-au discutat mult. Un timp se credea că domeniul folosirii lor practice este diferit: ipoteza lui Rittinger poate fi folosită îndeosebi la determinarea pierderilor energetice la triturarea fină, iar ipoteza lui Kirpiciov-Kick – la caracterizarea zdrobirii fine, medii şi grosiere.

În realitate însă nici una din ipotezele propuse (şi variantele lor de mai tîrziu), luate aparte, nu sînt aplicabile la toate tipurile de materiale triturabile, la diferite metode de zdrobire şi la diferite tipuri de concasoare. Asemenea părere este susţinută de Rebinder, fondatorul unui nou domeniu de cunoştinţe – mecanica fizico-chimică. El consideră că ipoteza cea mai apropiată de adevăr este undeva între cele propuse de Rittinger şi Kirpiciov-Kick.

Conform opiniei lui Rebinder, energia consumată la mărunţirea materialului reprezintă suma lucrului, pierdut la deformarea corpului ce se zdrobeşte şi la formarea suprafeţelor noi. Această energie poate fi exprimată prin următoarea formulă:

$$A = \frac{\sigma^2 V}{2E} + K\Delta F.$$

Prima parte a ecuaţiei este formula lui Kirpiciov-Kick, a doua – formula lui Rittinger, unde K este coeficientul proporţionalităţii, iar ΔF – suprafaţa nou-formată a corpului distrus.

Astfel, lucrul zdrobirii este proporţional atît suprafeţelor formate, cît şi volumului materialului triturat.

Energia consumată la pulverizare creşte corespunzător micşorării dimensiunilor particulelor. În legătură cu aceasta pentru a evita pierderile neproducătoare este foarte important ca la mărunţire să se ştie dinainte dimensiunile particulelor după pulverizare. "A nu tritura nimic în plus" – aceasta este regula principală a pulverizării. Cu scopul de a micşora consumarea energiei, în anumite cazuri este raţional de a înlătura periodic particulele mărunţite îndeajuns din zona de măcinare.

Aparatele de mărunţire folosite în industrie pot fi clasificate atît după gradul de mărunţire, cît şi după principiile de mărunţire. Luînd în consideraţie principiile de mărunţire, aparatele pot fi împărţite în următoarele grupe cu acţiune de: 1) tăiere şi forfecare; 2) despicare şi rupere; 3) zdrobire; 4) frecare şi triturare; 5) lovire; 6) lovire şi triturare; 7) triturare coloidală.

În funcţie de mărimea particulelor substanţei de mărunţit, de gradul de fineţe urmărit şi de aparatura utilizată, divizarea proceselor se clasifică în: mărunţire propriu-zisă, prin care se obţin particule avînd dimensiuni de cîţiva centimetri pînă la 1 mm; pulverizarea sau măcinarea, prin care se realizează particulele cu dimensiuni sub 1 mm pînă la dimensiuni coloidale.

Pulverizarea este precedată de mărunţire.

4.1.3. Mărunţirea

Tăierea se aplică ca metodă de mărunţire în cazul produselor vegetale. În industrie, pentru mărunţirea unor cantităţi mari de materiale de natură vegetală cum sînt rădăcinile, scoarţa, partea aeriană etc., se utilizează dispozitive mecanice, care funcţionează după principiile: tăierii şi forfecării; strivirii şi ruperii.

Com. 178

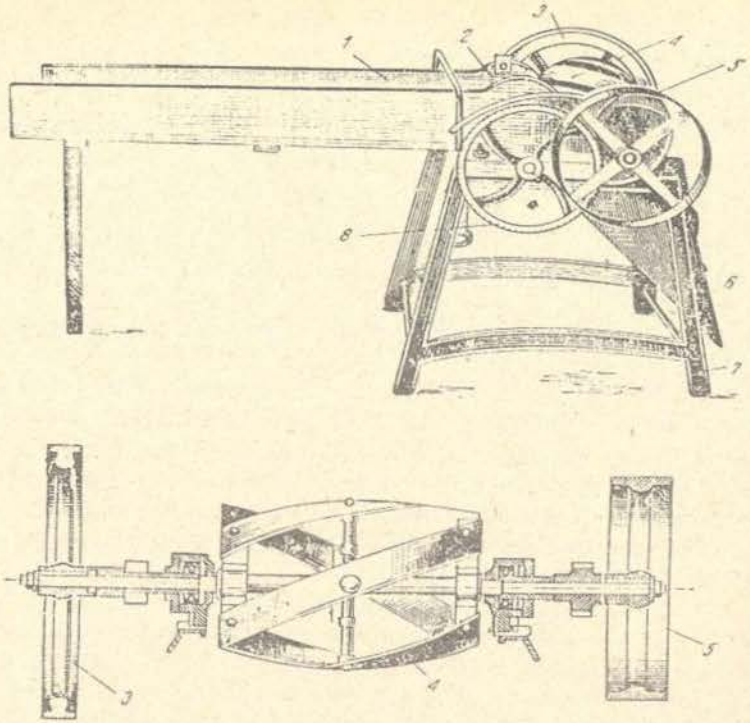


Fig. 9. Tocătoare de părţi aeriene: 1 — jgheab; 2 — valţuri de alimentare; 3 — roată de curea; 4 — tobă cu cuţite; 5 — volant; 6 — jgheab de descărcare; 7 — carcasă

Maşini de tăiere şi forfecare. Tăierea produsului vegetal se face în tocătoare. Elementul principal al lor este cuţitul, construcţia şi caracterul căruia condiţionează tipul şi construcţia maşinii.

Tocătoare. Tocătoarea pentru partea aeriană (fig. 9) are forma tobei, iar lama cuţitului este curbă. Volanul cu cuţitele se pun în mişcarea de rotaţie de axul motorului electric. Produsul de mărunţit se află pe un transportor cu jgheab (1), la capătul căruia sînt instalate valţuri de alimentare (2) pentru produsul vegetal la cuţitul tobei (4). Produsul vegetal forfecat se descarcă prin jgheab (6). Instalaţia este montată pe carcasă (7) şi se pune în mişcare de motorul electric cu ajutorul roţii de curea. Pe arborele roţii de curea este fixat angrenajul cu dinţi (8) care pune în funcţiune alimentatorul.

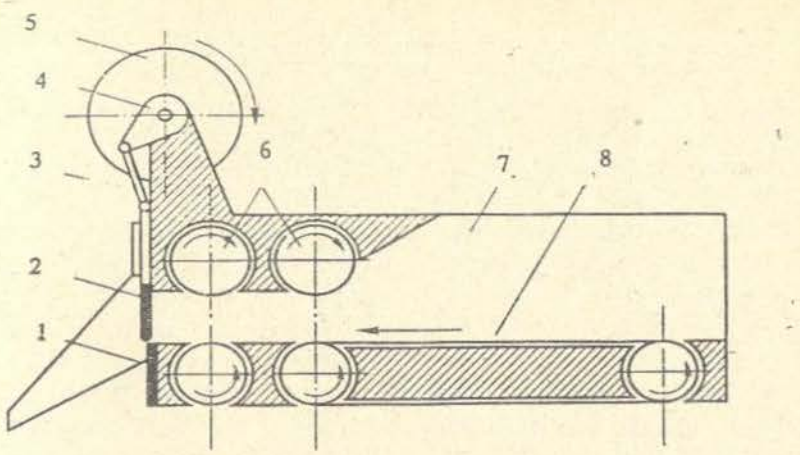


Fig. 10. Maşina de tăiat produse vegetale mecanizată: 1 — cuţitul inferior; 2 — cuţitul superior; 3 — biela; 4 — manivela; 5 — roata de curea; 6 — valţuri striate; 7 — jgheab; 8 — transportor cu bandă

Maşina de tăiat produse vegetale mecanizată (fig. 10). Produsul vegetal de mărunţit este dispus pe un transportor cu bandă, care conduce materialul între valţurile striate (6), unde se presează, apoi este împins sub cuţitul de tăiere plasat după aceste valţuri. Cuţitul (2) execută regulat mişcări de coborîre şi ridicare şi secţionează porţiunea materialului întîlnită în cursa sa. Fragmentele tăiate cad pe planul înclinat al jgheabului. Tăierea produselor vegetale, ca o formă a mărunţirii, precede pulverizarea.

4.1.4. Pulverizarea

Pulverizarea fină se face cu ajutorul concasoarelor de diferită construcţie.

Concasorul cu cilindri sau cu valţuri este alcătuit din doi cilindri, dispuşi orizontal şi paralel, cu suprafaţa netedă sau striată, sau prevăzută cu dinţi sau cuţite de sfărîmare. Cilindrii se rotesc în sens contrar şi zdrobesc materialul adus în spaţiul dintre ei printr-o pîlnie de alimentare. Distanţa dintre cilindri este reglabilă. De obicei, unul dintre valţuri este fixat în resorturi, care permite apropierea sau depărtarea de al doilea cilindru (fig. 11).

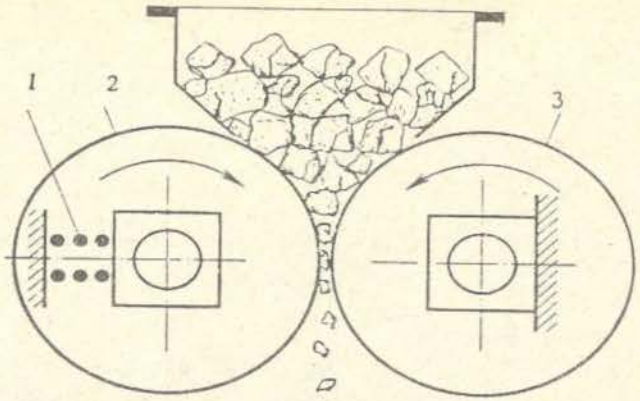


Fig. 11. Concasor cu cilindri: 1 — resort; 2, 3 — cilindri

Unele instalaţii de concasare de acest tip sînt formate din două sau trei perechi de valţuri suprapuse, distanţa dintre valţuri descrescînd de sus în jos, permiţînd astfel mărunţirea treptată a materialului. Diametrul bucăţilor luate la zdrobire (2) trebuie să fie de vreo 20 de ori mai mic decît diametrul valţurilor netede. $R \approx 20\,r$. Valţurile prevăzute cu dinţi asigură zdrobirea bucăţilor mai mari; pentru ei $R \approx 5\text{-}10\,r$.

4.1.4.1. Mori de zdrobire şi triturare

Colergangul, tăvălugul sau moara cu pietre verticale, poate fi considerat, de asemenea, ca un tip de concasor. În principiu acest agregat de mărunţire constă din doi cilindri grei de 200-6000 kg din metal sau piatră care se rotesc într-o albie sau tavă metalică rezistentă, în care se introduce materialul supus operaţiei. Mărunţirea în acest concasor se realizează prin zdrobirea materialului între suprafeţele de măcinare ale pietrelor şi ale albiei.

Concasoarele de acest tip se construiesc în două variante:

1) Concasoare la care albia este fixă, iar pietrele sînt mobile, executînd o mişcare de rotaţie în jurul axului lor orizontal şi o mişcare de revoluţie în jurul axului vertical, cu care este fixat axul orizontal.

2) Concasoare cu taler mobil în jurul axului său vertical, iar pietrele execută o mişcare de rotaţie numai în jurul axului orizontal.

Ambele tipuri de colergang sînt prevăzute cu cuţite răzuitoare sau raclete, care adună materialul de pe pereţii talerului şi de pe cilindri şi îl trec sub dispozitivul de măcinare.

Colergangul serveşte pentru mărunţirea materialelor semidure, atît în stare uscată, cît şi umedă, poate fi utilizat şi la omogenizarea pulberilor compuse.

În general, la concasoarele prezentate, ca şi la cele de alte construcţii, sînt prevăzute — sub suprafeţele de concasare — şi site sau grătare din tablă perforată, care permit separarea materialului, adus la gradul de mărunţire, de restul materialului, şi deci fracţionarea continuă a substanţei de mărunţire.

Moara cu discuri. Materialul este pulverizat în acest tip de mori prin lovirea acestuia de nişte bare sau tije de lovire, dispuse pe nişte discuri care se rotesc cu turaţie mare. Datorită forţei centrifuge, materialul are tendinţa de a se dispersa radial şi, lovindu-se de bare, se pulverizează. Una dintre cele mai simple mori cu discuri este moara excelsior folosită pe larg în industria farmaceutică. În moară (fig. 12) discurile sînt instalate vertical. Unul dintre discuri este imobil, altul se roteşte cu viteza de 250-300 turaţii/min. Suprafaţa discurilor este acoperită cu nişte dinţi care se îmbucă. În afară de triturare, efectul de zdrobire se combină cu cel de forfecare a dinţilor ascuţiţi. Productivitatea morii cu diametrul discurilor de 400 mm este de circa 50 kg/oră.

Mori cu acţiune de lovire. Din această grupă fac parte concasorul cu ciocane, dezintegratoarele, dezmembratoarele şi morile cu jet.

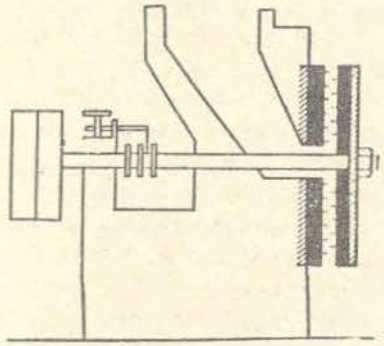


Fig. 12. Moara excelsior

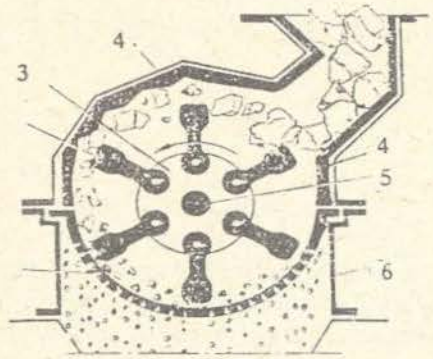


Fig. 13. Concasorul cu ciocane: 1 — grătar; 2 — ciocane; 3 — disc; 4 — plăci blindate; 5 — arbore; 6 — carcasă

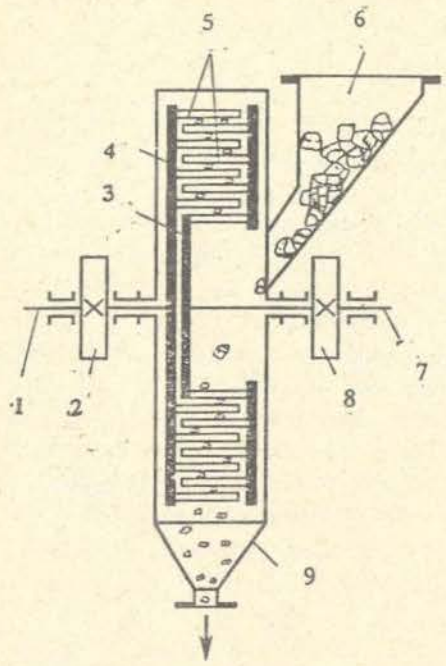


Fig. 14. Dezintegratorul: 1, 7 — arbori de rotaţie; 2, 8 — roţi de curea; 3, 4 — discuri mobile; 5 — ciocane; 6 — buncăr de încărcare; 9 — pîlnie de descărcare

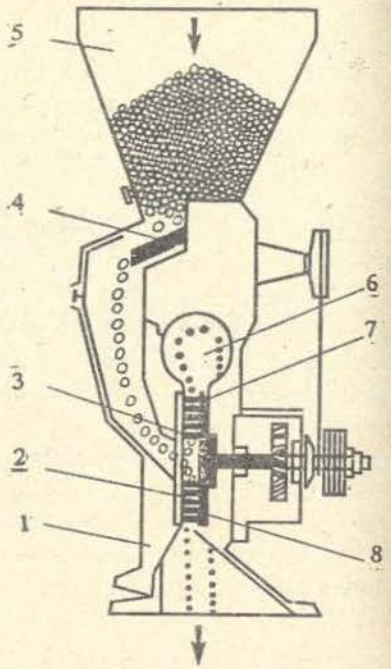


Fig. 15. Schema dezmembratorului: 1 — corp; 2 — disc fix; 3 — bare; 4 — magnet; 5 — buncăr; 6 — melc; 7 — bare; 8 — disc mobil

Concasorul cu ciocane (fig. 13) reprezintă spaţiul de măcinare, constituit din una sau două camere cilindrice, dispuse orizontal, blindate cu plăci de oţel dur, în care se roteşte cîte un arbore sau rotor cu 500-1500 turaţii/min., pe care sînt articulate nişte bare de oţel dreptunghiulare sau ciocane. În stare de repaus, ciocanele atîrnă de butonul de care sînt articulate, iar în timpul funcţionării, ca rezultat al forţei centrifuge, ele iau o poziţie radială. Materialul introdus printr-o pîlnie de încărcare este mărunţit prin lovire şi frecare de către ciocane şi pereţii camerelor. Acest tip de concasor reduce fragmentele supuse operaţiei pînă la circa 30 mm.

Dezintegratorul (fig. 14) este alcătuit din două discuri (3, 4) mobile, fixate pe cîte un arbore de rotaţie diferit (1, 7), avînd turaţii egale sau inegale şi rotindu-se în sens contrar. Cele două discuri sînt prevăzute cu bare (5)

dispuse concentric pe două sau trei coroane. Fiecare rînd de bare se intrepătrunde cu rîndul de bare ale celuilalt disc cu un mic joc între ele. Materialul de pulverizat se introduce printr-o pîlnie de alimentare (6) în centrul camerei de măcinare, unde acţiunea de măcinare este obţinută prin lovirea acestuia de bare. Drogul de mărunţire este regulat de o sită care înconjoară camera de măcinare şi iese prin pîlnia 9. Discurile dezintegratoarelor au, în general, un număr de 500-900 turaţii/min.

Dezmembratorul (fig. 15) este o moară centrifugă, care se deosebeşte de dezintegrator prin faptul că unul din discuri este imobil (3); în acest caz este necesar ca numărul de turaţii ale discului mobil (2), pentru a atinge aceeaşi acţiune de pulverizare, comparativ cu dezintegratorul, să fie dublu (circa 3800 turaţii/min.) Pe suprafaţa discurilor concentric sînt fixate bare, astfel încît barele (7) discului mobil să treacă liber în spaţiul dintre barele (3) discului fix. Numărul barelor pe circumferinţe creşte de la centru spre periferie. Materialul necesar pulverizării printr-un buncăr de încărcare (5) nimereşte în centrul dezmembratorului în spaţiul dintre barele rotitoare şi cele fixe, unde are loc măcinarea. Sub acţiunea forţei centripete particulele se transportă de la centru spre periferia organului de lucru al dezmembratorului, lovindu-se des de bare, suprafaţa discurilor, exercită lovituri similare şi se distrug. Particulele mărunţite se aruncă în melcul 6, de unde, lovindu-se de corpul dezmembratorului (1) şi al discului mobil, cad în jos şi se scot din maşină. Pentru a separa impurităţile mecanice, materialul se alimentează pe lîngă magnetul (4) care se instalează în partea inferioară a buncărului. Are randament mare şi grad de fineţe a pulberilor de 0,25 mm.

Mori cu jet. Principiul de lucru al morilor cu jet se vede din fig. 16.

Moara este alcătuită din camera de măcinat (1), blindată din interior cu material (2), două ştuţuri de alimentare (3) instalate contrar unul altuia, în care sînt montate ţevi de accelerare (4) şi duza (5), pîlnia de acumulare (6) şi ştuţul de înlăturare (7). Materialul de mărunţit se alimentează prin pîlnie (6) în colectorul ejectorului, de unde cu jetul de aer, ieşit din duză (5), se îndreaptă în ţeava de accelerare (4). Acolo particulele capătă o viteză necesară, cu care ele ies din ţeava de accelerare în întîmpinarea jetului particulelor, care vin din ţeava contrară. Prin lovirea particulelor ele se mărunţesc şi prin ştuţ (7) se trec la separare, care se efectuează cu ajutorul filtrului-sac, cu care este înzestrată moara.

Morile cu jet se folosesc pentru pulverizarea materiilor cu dimensiunea iniţială a particulelor de 10 mm şi cea finală 50-80 μm.

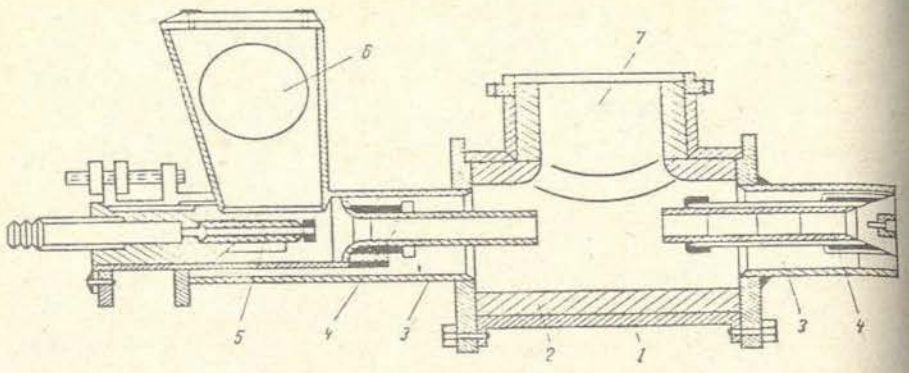


Fig. 16. Schema morii cu jet. Lămurire în text

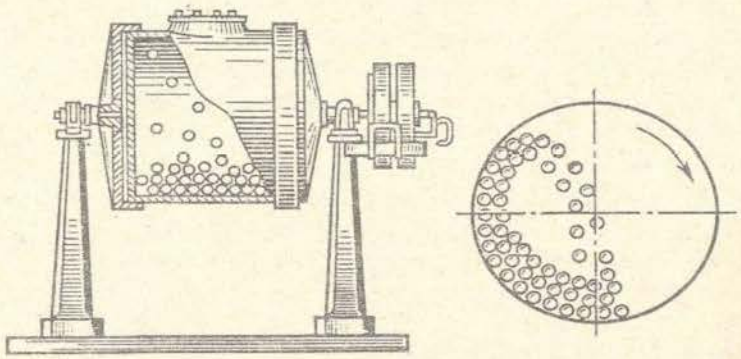


Fig. 17. Moara cu bile. Lămurire în text

Mori cu acţiunea de lovire-triturare. Pe principiul combinat de acţiune prin lovire şi triturare funcţionează morile cu bile şi morile vibratoare.

Morile cu bile sînt instalaţii de măcinat care acţionează prin lovirea şi frecarea materialului cu ajutorul unor corpuri de măcinat, respectiv bile. Ele se compun dintr-un cilindru sau tobă în interiorul cărora se introduc bile de porţelan, de gresie, metal. Toba este fixată pe un ax orizontal şi prin rotirea ei antrenează bilele în mişcare, care lovesc şi freacă materialul între ele şi între suprafaţa interioară a tobei (fig. 17).

Turaţia morilor cu bile în general este mică. Dacă tobei i se imprimă un număr mare de turaţii într-o unitate de timp, bilele din cauza forţei centrifuge

rămîn aderate de suprafaţa tobei, nu mai cad peste material, iar acţiunea de pulverizare este întreruptă. Viteza de rotaţie, respectiv numărul de rotaţii pe minut n optim este cel rezultat din formula:

$$n = \frac{37{,}2}{\sqrt{D}},$$

unde D reprezintă diametrul tobei (m).

Gradul de umplere a tobei cu bile influenţează debitul morii şi eficacitatea măcinării; cînd umplerea cu bile este prea mare, acţiunea de măcinare este redusă. În mod obişnuit, bilele ocupă 25-45% din volumul tobei.

Morile cu bile funcţionează lent şi produc zgomot, dar fiind ermetic închise, la ele se pot pulveriza substanţe higroscopice, iritante sau toxice. Un alt avantaj constă în fineţea avansată a pulberilor pe care le realizează, particulele materialelor putînd atinge, în funcţie de tipul de acţionare a morii, dimensiuni apropiate de cele coloidale.

Morile cu bile, din punctul de vedere al construcţiei lor, pot fi cu funcţionare discontinuă şi cu funcţionare continuă. Randamentul morilor cu bile depinde de diametrul tobei. Sînt folosite pentru mărunţirea pulberilor compuse. (amestecarea şi pulverizarea concomitentă).

Mori prin vibraţie. Morile prin vibraţie de tip inerţial sînt construite analogic celor cu bile (fig. 18). Ele sînt înzestrate cu tambur (1), fixat pe ax (2), care are un debalans. Tamburul se umple cu bile la 75-85%, iar împreună cu materialul de pulverizare la 90%. Prin rotaţia tamburului cu debalans apar forţe de inerţie centripete, care duc la vibrarea corpului pe o traiectorie de elipsă cu o amplitudine de oscilaţii de 3-4 mm şi frecvenţa oscilaţiilor n = 1 500-3 000 turaţii/min.

Aceste mişcări se transmit bilelor, care efectuează o acţiune foarte eficace asupra materialului. Deoarece prin vibrarea intensivă are loc încălzirea materialului, corpul morii este înzestrat cu cămaşă de răcire cu apă rece.

Pentru a preîntîmpina vibrarea podelei, corpul morii se instalează pe arcuri (4).

Morile pot pulveriza materiale atît uscate, cît şi umede. Gradul de măcinare este foarte mare: diametrul părticelelor finite prin pulverizarea uscată atinge 85-5 μm.

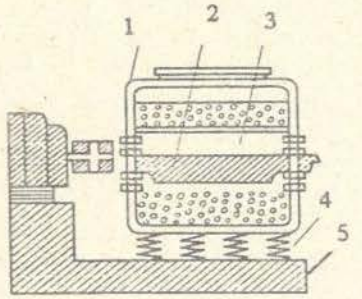


Fig. 18. Moara prin vibraţie: 1 — tambur; 2 — ax cu debalans; 3 — vibrator; 4 — arcuri; 5 — podea

Eficacitatea morii datorită vibrării bilelor este de cîteva ori mai mare, comparativ cu cele cu bile, cu o cheltuire mai mică de energie electrică, însă productivitatea lor este mică.

4.2. CERNEREA

La mărunţire, respectiv pulverizarea unui material, indiferent de procedeul aplicat, se obţin pulberi care reprezintă amestecuri de particule de diferite dimensiuni polidisperse. Din acest motiv, mărunţirea este urmată de o altă operaţie, care are drept scop separarea particulelor de diferite mărimi. Dacă dintr-un amestec se face separarea particulelor în mai multe porţiuni cu grade diferite de mărunţire, operaţia efectuată poartă denumirea de *clasare*; în cazul cînd se urmăreşte numai separarea dintr-un amestec – cu ajutorul sitelor – a particulelor unui material mai mare, operaţia se numeşte *cernere*. Prin urmare, cernerea poate fi definită ca operaţia mecanică de separare a particulelor dintr-un amestec, cu ajutorul sitelor, de particulele care au un diametru superior.

În general, pulberile au particule de formă neregulată astfel încît exprimarea mărimii lor se face convenţional prin diametrul mediu.

4.2.1. Sitele

Dimensiunile particulelor care trec prin ochiurile sitei sînt caracterizate de numărul lor. Conform FS XI pentru toate sitele sînt indicate denumirea pulberii, numărul materialului din care sînt confecţionate sitele, materialul din care-i confecţionată sita şi numărul DTN, dimensiunea nominală a ochiurilor şi forma ochiurilor.

Scara farmaceutică oficializează 23 de site, cărora le corespund şase grade de mărunţire. Se deosebesc site împletite, perforate şi cu fantă.

Sitele împletite sînt ţesute din aţă de mătase şi capron, din sîrmă de oţel inoxidabil, cupru şi alamă. Sitele de mătase şi capron se folosesc pentru toate categoriile pulberilor fine şi semigrosiere. Ele sînt trainice şi garantează uniformitatea cernerii. La sitele obişnuite sîrma este îndoită numai într-o direcţie. Aceasta duce la micşorarea termenului de lucru al sitei, deoarece sitele foarte repede îşi schimbă dimensiunile ochiurilor. Din această cauză se recomandă de folosit site sudate sau mai bine vălţuite ori presate. Ultimele

sînt mai de nădejde. Sitele de sîrmă se folosesc pentru toate categoriile pulberilor măşcate. Este necesar de urmărit starea în care se află sita, altfel, din cauza uzării, în pulberi pot nimeri bucăţi de sîrmă ruptă.

Sitele perforate sînt confecţionate din foi de aluminiu, cu ochiuri circulare sau pătrate. Se folosesc la cernerea materialelor măşcate. Sitele date sînt foarte trainice şi puţin se uzează în lucru în urma acţiunilor mecanice.

Sitele cu fantă sau cu grătare în formă de spic sînt alcătuite dintr-un şir de bare paralele cu garnitură între ele. Sînt foarte trainice. Se montează de obicei în concasoare cu ciocane.

4.2.2. Maşini de cernere

Mecanismele de cernere sînt de două tipuri: maşini cu site plate; maşini cu site cilindrice.

Maşini cu site plate. O întrebuinţare mare găsesc în farmaceutică mecanismele de cernere, denumite ciururi, şi sitele vibratoare.

Ciururi. Una din construcţiile cele mai simple de ciururi este prezentată în fig. 19. Instalat într-o poziţie puţin înclinată (2-4°) pe role, ciurul cu ajutorul arborelui cotit face mişcări de du-te-vino faţă de două ghidaje. Numărul de oscilaţii se află între 50-200, amplitudinea oscilaţiilor – pînă la 200 mm. Mai desăvîrşite sînt ciururile oscilante, în care cutia cu sita face mişcări de du-te-vino, fiind suspendate de pod (a) sau cu ajutorul şarnierei ori a suportului manivelă (b), sau combinîndu-se una cu alta (c).

Cele mai comode sînt ciururile alcătuite din două-trei site, care pot fi aranjate fie în etaje, fie de-a lungul (una după alta). De exemplu, rădăcinile şi rizomii de odolean mărunţiţi, înainte de prepararea tincturii, este raţional de a fi trecuţi printr-un ciur cu două site, montate consecutiv. Produsul

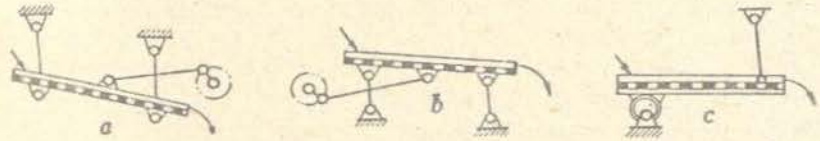


Fig. 19. Ciur oscilant. Lămurire în text

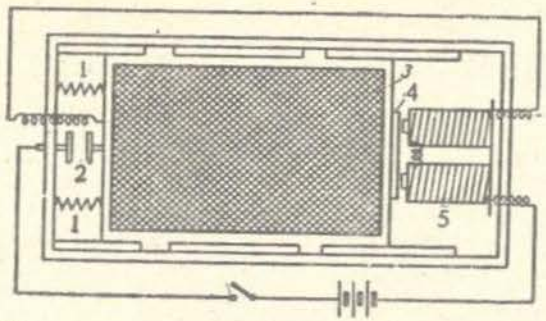


Fig. 20. Sită vibratoare

vegetal din pîlnia de alimentare mai întîi nimereşte pe o sită mai fină, prin care trec numai părticele de pînă la 0,5 mm (praful, ţărîna şi o cantitate neînsemnată de pulbere de odolean). Materialul cernut astfel trece la sita următoare, prin care vor trece toate particulele de dimensiuni mai mici de 3 mm. Fragmentele mai mari se aleg şi se duc la capătul sitei, de unde se trimit din nou la fragmentare.

Ciururi vibratoare. Există ciururi vibratoare cu cîmp electromagnetic, cu dezechilibru şi inerţiale. Ciururile vibratoare sînt foarte eficiente, mai ales la cernerea pulberilor fine, deoarece vibraţiile preîntîmpină astuparea ochiurilor ţesutului sitei. În fig. 20 este prezentată schema instalaţiei sitei vibratoare electromagnetice, la care mişcarea de du-te-vino a sitei (3) se face cu ajutorul unui indus (4) fixat pe sită care magnetizează şi demagnetizează continuu. Funcţionarea sitei decurge în felul următor: la închiderea circuitului electric electromagnetul (5) atrage indusul de pe rama sitei, care este obligată să se deplaseze spre dreapta. În acest moment se întrerupe contactul (2). Electromagnetul se demagnetizează şi resorturile (1) readuc sita în poziţia iniţială; contactul electric şi circuitul este refăcut şi mişcarea sitei se repetă. Numărul vibraţiilor sitei depăşeşte 200.

Exemplu de *sită vibratoare rotativă* este prezentat în fig. 21. Materialul de cernut se alimentează din buncăr, de unde el nimereşte pe sită (1), de aici pe contul lucrului a două greutăţi ale vibratorului (3) se creează o aşa oscilaţie, care aduce toată masa pulberii în mişcare de rotaţie pe sită şi conul colectorului (2). Existenţa celor două debalanse la diferite niveluri ale axului transmit la toate punctele sitei oscilaţii de rotaţie în plan vertical şi orizontal. Frecvenţa oscilaţiilor se reglează cu roata de curea (4), iar amplitudinea lor prin unghiul greutăţilor vibratorului. Sita în timpul cernerii se etanşează cu capac. Materialul cernut nimereşte în colector.

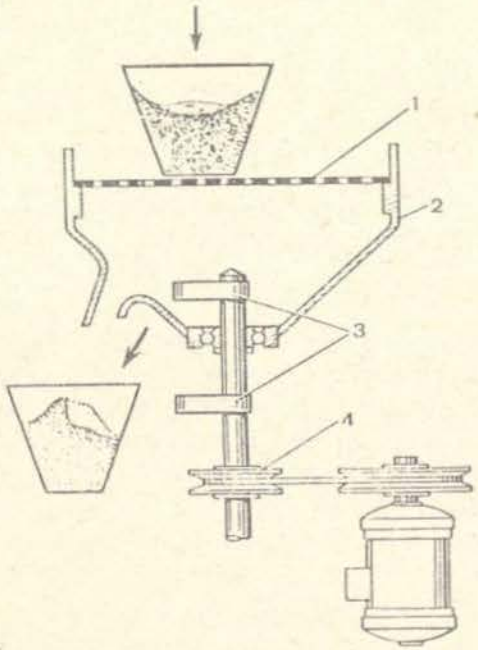


Fig. 21. Schema sitei vibratoare rotative. Lămurire în text

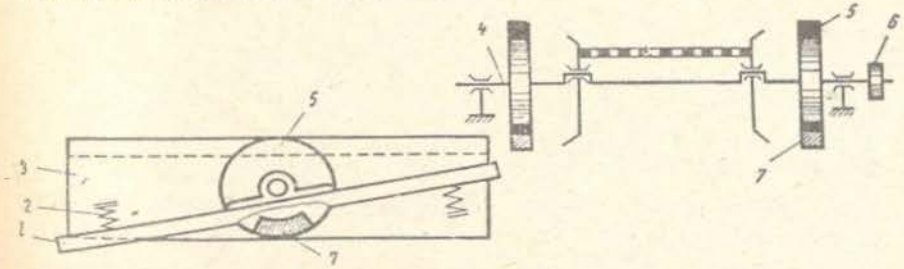


Fig. 22. Schema sitei cu dezechilibru. Lămurire în text

Sitele cu dezechilibru. Sitele cu dezechilibru au primit denumirea de la mecanismul de acţionare. Sînt alcătuite din una, două sau trei site de diferite dimensiuni. Sita cu dezechilibru, prezentată în fig. 22, este construită din cutia cu site (3), care se fixează cu ajutorul suporturilor (2) cu resort pe cadru (1). Mecanismul de acţionare este alcătuit din axul cu excentric (4), care se

pune în mişcare de la roata de curea (6). Pe ax sînt fixate două volane (5) cu greutăţi de dezechilibru (7). Volanurile cu contragreutăţi echilibrează forţele de vibraţie. La rotirea arborelui excentric cutia cu site primeşte mişcarea de rotaţie, care este îndreptată în întîmpinarea fluxului materialului ce permite sortarea lui bună.

Maşini de cernut cilindrice. Maşinile de cernut cilindrice reprezintă nişte cilindri rotitori cu suprafaţa sitelor, montate puţin înclinat, sub un unghi de 3–8°. Materialul de cernut, nimerit în interiorul cilindrului, trece prin ochiurile sitei, iar particulele mai măşcate şi deşeurile se permută pe diagonala cilindrului şi se varsă din el prin altă parte. Cilindrul este montat într-o carcasă.

Buratele pot fi cu una sau două suprafeţe de sită. Cilindrii se pun în mişcare de rotaţie cu ajutorul angrenajului cu dinţi sau prin cuplaj de fricţiune. În ultimul caz cilindrii sînt instalaţi pe role de rotaţie. Sînt construcţii de burate în interiorul cărora sînt montate periuţe care măresc simţitor cernerea. Buratele se rotesc cu viteza de 10-25 turaţii/min.

4.2.3. Separarea impurităţilor mecanice

În materialele de mărunţit şi de cernut pot nimeri impurităţi metalice. Pentru înlăturarea lor se folosesc separatoare electromagnetice, care se instalează sub jgheabul de scurgere al cilindrului metalic rotativ.

Fenomene triboelectrice la cernere. Triboelectricitatea este fenomenul apariţiei sarcinilor electrice prin frecarea corpurilor. Aşa fenomene apar uneori la cernerea diferitelor medicamente, iar sarcina care apare în pulberea cernută poate fi de diferit sens. De exemplu, pulberile de sulf şi oxid de plumb, cernute aparte, au sarcină negativă, iar împreună – au sarcini diferite (sulful – negativ, plumbul oxid – pozitiv) pe contul gradului de frecare dintre particule. Pulberea poate avea sarcină direct opusă sitei. O parte dintre pulberile activ electrice la descărcarea sarcinilor electrice pot forma aglomerări trainice. Dintre aceste substanţe fac parte zincul oxid, amidonul de grîu, zahărul etc. Fenomenele triboelectrice complică cernerea, de aceea este necesar ca ele să fie prevenite. Cea mai uşoară metodă de prevenire este schimbarea materialului sitei sau folosind diferite metode de cernere a pulberilor.

Capitolul 5

AMESTECAREA LICHIDELOR ŞI SOLIDELOR

5.1. AMESTECAREA LICHIDELOR

Multe procese, care au loc în industria farmaceutică, pentru a fi intensificate au nevoie de amestecarea materialelor. Aşa, de exemplu, amestecarea se cere pentru accelerarea solubilităţii substanţelor, pentru menţinerea vitezei procesului de difuziune la extragerea substanţelor active din materiale naturale, cu scopul de a intensifica schimbul de căldură prin încălzirea şi răcirea lichidelor, pentru a atinge omogenitatea mediului etc. Alegerea metodei de amestecare şi a aparatului folosite cu acest scop depinde, în primul rînd, de starea de agregare a materialelor de amestecat. De aceea deosebim amestecarea în mediu lichid şi solid. Amestecarea în mediu lichid poate fi efectuată în: ţevi; aparate de circulaţie, efectuată cu pompe (amestecarea prin circulaţie); aparate cu ajutorul aerului sau al gazului comprimat (amestecarea pneumatică); aparate cu malaxoare mecanice (amestecarea mecanică); cu ajutorul ultrasunetului (amestecare ultrasonoră).

5.1.1. Amestecarea în ţevi

La amestecarea lichidelor în ţevi se foloseşte difuziunea turbulentă, care este provocată de torentul turbulent. Se numeşte fenomen turbulent un aşa regim hidrodinamic, în urma căruia apar vîrticuşuri, care se amestecă haotic în tot volumul lichidului curgător. În torentul turbulent din straturi aparte în lichide trec nu numai moleculele, dar şi particulele elementare. Instalaţia cea mai simplă este o unire în formă de V a două ţevi, prin care curg lichide, ce necesită amestecarea. Această instalaţie se foloseşte cu succes în cazurile cînd trebuie de amestecat lichide uşor miscibile, cînd torentul lichidului în conductă este destul de mare, iar conducta are o lungime destulă, pentru ca lichidele să reuşească să se amestece de-a binelea. O astfel de amestecare se combină cu transportarea concomitentă în conductă a lichidelor uşor miscibile.

pune în mişcare de la roata de curea (6). Pe ax sînt fixate două volane (5) cu greutăţi de dezechilibru (7). Volanurile cu contragreutăţi echilibrează forţele de vibraţie. La rotirea arborelui excentric cutia cu site primeşte mişcarea de rotaţie, care este îndreptată în întîmpinarea fluxului materialului ce permite sortarea lui bună.

Maşini de cernut cilindrice. Maşinile de cernut cilindrice reprezintă nişte cilindri rotitori cu suprafaţa sitelor, montate puţin înclinat, sub un unghi de 3–8°. Materialul de cernut, nimerit în interiorul cilindrului, trece prin ochiurile sitei, iar particulele mai măşcate şi deşeurile se permută pe diagonala cilindrului şi se varsă din el prin altă parte. Cilindrul este montat într-o carcasă.

Buratele pot fi cu una sau două suprafeţe de sită. Cilindrii se pun în mişcare de rotaţie cu ajutorul angrenajului cu dinţi sau prin cuplaj de fricţiune. În ultimul caz cilindrii sînt instalaţi pe role de rotaţie. Sînt construcţii de burate în interiorul cărora sînt montate periuţe care măresc simţitor cernerea. Buratele se rotesc cu viteza de 10-25 turaţii/min.

4.2.3. Separarea impurităţilor mecanice

În materialele de mărunţit şi de cernut pot nimeri impurităţi metalice. Pentru înlăturarea lor se folosesc separatoare electromagnetice, care se instalează sub jgheabul de scurgere al cilindrului metalic rotativ.

Fenomene triboelectrice la cernere. Triboelectricitatea este fenomenul apariţiei sarcinilor electrice prin frecarea corpurilor. Aşa fenomene apar uneori la cernerea diferitelor medicamente, iar sarcina care apare în pulberea cernută poate fi de diferit sens. De exemplu, pulberile de sulf şi oxid de plumb, cernute aparte, au sarcină negativă, iar împreună – au sarcini diferite (sulful – negativ, plumbul oxid – pozitiv) pe contul gradului de frecare dintre particule. Pulberea poate avea sarcină direct opusă sitei. O parte dintre pulberile activ electrice la descărcarea sarcinilor electrice pot forma aglomerări trainice. Dintre aceste substanţe fac parte zincul oxid, amidonul de grîu, zahărul etc. Fenomenele triboelectrice complică cernerea, de aceea este necesar ca ele să fie prevenite. Cea mai uşoară metodă de prevenire este schimbarea materialului sitei sau folosind diferite metode de cernere a pulberilor.

Capitolul 5

AMESTECAREA LICHIDELOR ŞI SOLIDELOR

5.1. AMESTECAREA LICHIDELOR

Multe procese, care au loc în industria farmaceutică, pentru a fi intensificate au nevoie de amestecarea materialelor. Aşa, de exemplu, amestecarea se cere pentru accelerarea solubilităţii substanţelor, pentru menţinerea vitezei procesului de difuziune la extragerea substanţelor active din materiale naturale, cu scopul de a intensifica schimbul de căldură prin încălzirea şi răcirea lichidelor, pentru a atinge omogenitatea mediului etc. Alegerea metodei de amestecare şi a aparatului folosite cu acest scop depinde, în primul rînd, de starea de agregare a materialelor de amestecat. De aceea deosebim amestecarea în mediu lichid şi solid. Amestecarea în mediu lichid poate fi efectuată în: ţevi; aparate de circulaţie, efectuată cu pompe (amestecarea prin circulaţie); aparate cu ajutorul aerului sau al gazului comprimat (amestecarea pneumatică); aparate cu malaxoare mecanice (amestecarea mecanică); cu ajutorul ultrasunetului (amestecare ultrasonoră).

5.1.1. Amestecarea în ţevi

La amestecarea lichidelor în ţevi se foloseşte difuziunea turbulentă, care este provocată de torentul turbulent. Se numeşte fenomen turbulent un aşa regim hidrodinamic, în urma căruia apar vîrticuşuri, care se amestecă haotic în tot volumul lichidului curgător. În torentul turbulent din straturi aparte în lichide trec nu numai moleculele, dar şi particulele elementare. Instalaţia cea mai simplă este o unire în formă de V a două ţevi, prin care curg lichide, ce necesită amestecarea. Această instalaţie se foloseşte cu succes în cazurile cînd trebuie de amestecat lichide uşor miscibile, cînd torentul lichidului în conductă este destul de mare, iar conducta are o lungime destulă, pentru ca lichidele să reuşească să se amestece de-a binelea. O astfel de amestecare se combină cu transportarea concomitentă în conductă a lichidelor uşor miscibile.

5.1.2. Amestecarea prin circulaţie

Această metodă de amestecare se efectuează prin circulaţia nevoită a lichidelor, cînd apare turbulenţa ce contribuie la schimbul de mase. Metoda cea mai simplă este circulaţia într-un vas prin pomparea liberă. În fig. 23 este prezentată schema unei instalaţii de acest tip, în care tubul pompei împinge lichidul în aparat printr-un cap de pulverizare aflat deasupra lichidului. Această metodă se foloseşte, de exemplu, la amestecarea lichidelor cu greutate specifică diferită. Lichidul mai greu aflat pe fundul rezervorului se suge cu pompa şi se stropeşte în formă de ploaie fină pe suprafaţa lichidului uşor.

Amestecarea prin circulaţie poate fi efectuată şi cu ajutorul duzei, cu care este înzestrat capătul de ieşire al ţevii. Folosind duza cufundată, jetul lichidului ieşit din ea capătă forma conică. Torentul lichidului, ieşit din duză, împinge înaintea sa lichidul aflat în acest moment în faţa duzei. Într-un moment oarecare, în spaţiul ocupat de lichid, se creează vid. Micşorarea presiunii duce momentan la sugerea lichidului aflat în jurul duzei în partea dată a spaţiului. Ciclul se repetă continuu. Totodată straturile lichidelor, ce înconjoară jetul, de asemenea se pun în mişcare, iar fiecare strat de lichid, la rîndul său, pune în mişcare straturile vecine ale lichidului.

Amestecarea cu ajutorul duzei este convenabilă de combinat cu încălzirea lichidului, aflat în vas cu abur direct. Una din aceste instalaţii este

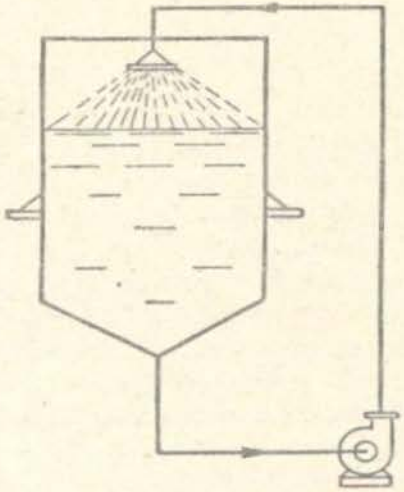


Fig. 23. Schema amestecării prin circulaţie. Lămurire în text

prezentată în fig. 24. Aburul intră prin duză într-o ţeavă scurtă care se lărgeşte spre capetele deschise. Această instalaţie acţionează ca un ejector. Aburul ieşit suge lichidul prin ţeavă şi îl antrenează în vasul lui. Lovindu-se de peretele din faţă, torentul se întoarce şi amestecă tot conţinutul vasului.

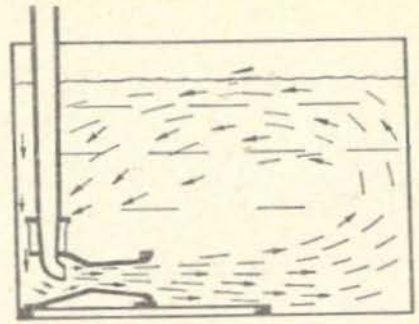


Fig. 24. Amestecarea cu abur

5.1.3. Amestecarea pneumatică

Amestecarea pneumatică (fig. 25) (barbotarea) se foloseşte în acele cazuri cînd aerul (sau un alt gaz) este una din substanţele care intră în reacţie sau se cere pentru intensificarea proceselor chimice sau biologice (bunăoară, aeraţia la prepararea penicilinei). Această metodă de amestecare este foarte eficace, însă este utilizată numai în acele cazuri, cînd în lichidul sau substanţele dizolvate sau suspendate în el, n-au loc fenomene colaterale nedorite (oxidarea, rîncezirea, volatilizarea substanţelor etc.). Amestecul aerat reprezintă o ţeavă perforată, instalată orizontal. Ţeava perforată, de obicei, se montează la fund sau pe toată suprafaţa fundului, sau numai pe o parte a lui, în funcţie de scopul amestecării. Pentru vase adînci barbotorul reprezintă o ţeavă verticală alimentată cu aer prin perforaţiile peretelui sau prin ajutajul conic perforat fixat pe conul ţevii inferioare. Aerul (sau gazul) pentru barbotoare se suflă sub presiune, îndestulătoare pentru crearea presiunii suficiente la depăşirea rezistenţei hidrostatice a coloanei lichidului de amestecat.

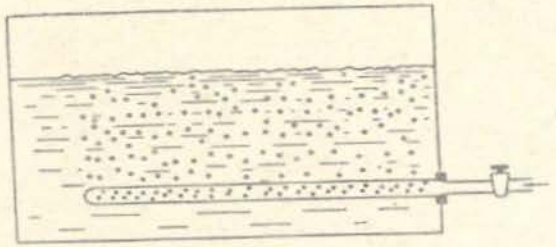


Fig. 25. Amestecarea pneumatică

5.1.4. *Amestecarea mecanică*

Piesa principală la orice malaxor constă din una sau cîteva palete de formă diferită, montate fix pe un ax rotitor. Axul se pune în mişcare cu ajutorul unui angrenaj cu dinţi de la motorul electric. În funcţie de forma şi construcţia paletelor, deosebim malaxoare cu palete, planetare şi cu turbină. După numărul de turaţii avem malaxoare cu viteză mică şi mare. Cele cu viteză mică au o viteză de rotaţie de pînă la o turaţie pe secundă.

În funcţie de torentul format de malaxor în vas, se disting malaxoare care creează o curgere radială, ascială, tangenţială sau combinată. Practic, deseori, are loc amestecarea combinată, care este alcătuită din 2-3 feluri de mişcare. Malaxoarele pot fi staţionare şi portative. În primul caz ele sînt montate direct în vas.

5.1.4.1. Malaxoare cu palete

Malaxoarele cu palete sînt cele mai vechi tipuri de mecanisme de amestecare. Construcţia lor este cea mai simplă, de aceea sînt răspîndite pe larg.

Malaxoare cu palete orizontale. Construcţia lor este prezentată în fig. 26.

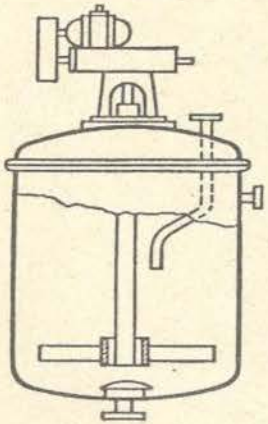


Fig. 26. Malaxor cu palete orizontale

Paletele malaxorului au o secţiune dreptunghiulară şi sînt instalate perpendicular faţă de osia axului. Acţionînd cu partea lor plată presiunea asupra lichidului, paletele îl împing să se rotească în direcţia rotaţiei malaxorului (torent tangenţial). Astfel, în urma paletelor apare o descărcare, care provoacă sugerea lichidului din mediul înconjurător. În urma aspiraţiei lichidului de jur împrejur se creează vîrtejuri pe conturul paletelor. Însă amestecarea în poziţie orizontală este foarte slabă, ea poate fi mărită, dacă malaxoarele vor avea vreo 2-3 perechi de palete. În aşa caz amestecarea are loc în 2-3 planuri orizontale. Aceasta se poate atinge, cînd scurgerea tangenţială în vas va fi schimbată în radială, prin care scurgerea de la malaxor va fi perpendiculară

axului rotitor. Asemenea transformare are loc prin mărirea numărului de turaţii ale malaxorului.

Cu scopul micşorării pîlniei formate în jurul axului şi preîntîmpinarea aruncării stropilor peste marginile aparatului viteza de rotaţie se limitează la 80 turaţii/sec.

Malaxoare cu palete înclinate. Astfel de palete permit întrunirea amestecată în plan orizontal şi vertical. Direcţia torenţilor de lichid vertical depinde de unghiul sub care sînt montate paletele. Dacă ele sînt fixate sub un unghi ascuţit ($<90°$), adică capătul superior al paletei va merge înainte, atunci lichidul va fi aruncat în jos. În caz contrar, cînd paleta va fi montată sub un unghi obtuz ($>90°$), adică înainte se mişcă capătul inferior, lichidul se aruncă în sus. În sfîrşit, cînd se montează palete sub diferite unghiuri, pot fi creaţi curenţi încrucişaţi şi astfel se poate asigura o amestecare bună în toate direcţiile.

Malaxoarele cu cadru (fig. 27) au aceeaşi destinaţie: asigurarea amestecării lichidului în toate planurile.

Malaxoarele cu ancoră se folosesc în acele cazuri, cînd fundul cazanului este sferic. Cu asemenea malaxoare (fig. 28) sînt înzestrate cazanele de evaporare. Viteza de rotaţie este de 80 turaţii/min.

Malaxoarele planetare asigură amestecarea atît în plan orizontal, cît şi vertical (fig. 29).

Este alcătuit din malaxorul central şi malaxoare colaterale, unite între ele cu un sistem de angrenaje dinţate. Malaxoarele colaterale au o rotaţie dublă: comună cu malaxorul central şi personală în jurul axului său. Paletele malaxoarelor colaterale se află în alte planuri, comparativ cu cel central. Malaxorul planetar se roteşte lent, însă cu toate acestea este foarte eficace datorită volumului mare de lichid, ocupat de malaxoare. Malaxoarele planetare se folosesc pentru amestecarea unguentelor şi a suspensiilor, cît şi pentru prepararea emulsiilor care se prepară uşor.

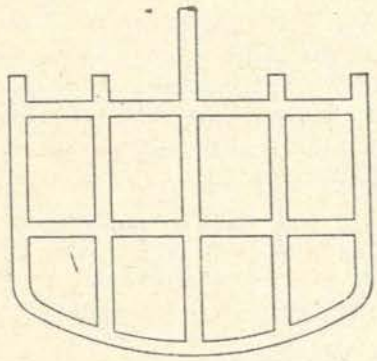


Fig. 27. Malaxor cu cadru

5.1.4.2. Malaxoare cu elice

Malaxoarele cu elice sînt înzestrate cu palete care-şi schimbă treptat încli-

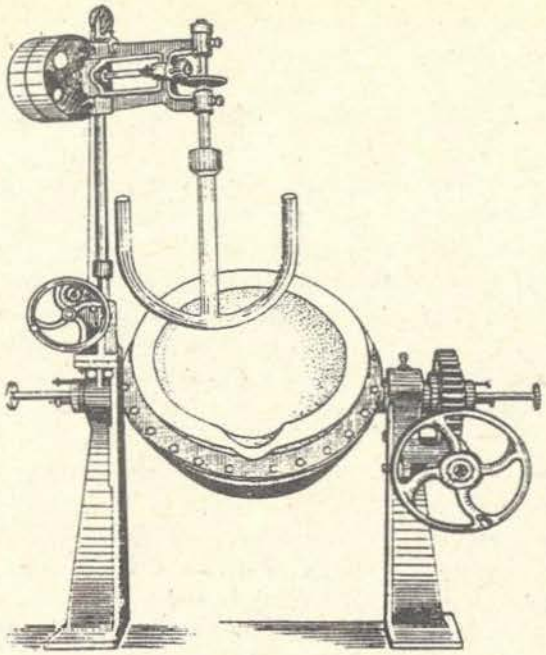


Fig. 28. Malaxor cu ancoră

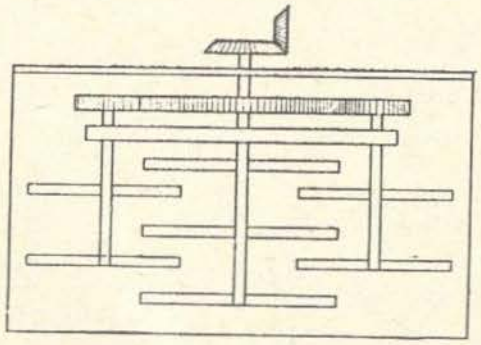


Fig. 29. Malaxor planetar

naţia pe toată lungimea razei. Această înclinaţie se schimbă aproape de la 0° la ax pînă la 90° la capătul paletei. În funcţie de aceasta, diverse secţiuni ale paletelor vor reflecta lichidul sub un unghi diferit. Ca rezultat apar curenţi de întîmpinare, care asigură o amestecare mai puternică. Amestecarea cu malaxoare cu elice are loc sub acţiunea lichidului, apărut în urma sumării a doi fluenţi: axial, condiţionat

de presiunea elicei (principale), şi al torentului vîrtejului conţinutului total, apărut ca rezultat al mişcării neuniforme a straturilor lichidului aflat la distanţe diferite de malaxor.

Unul din avantajele malaxoarelor cu elice este viteza de rotaţie mare (în lichidele fluide 400-1750 turaţii/min., în cele vîscoase cu conţinut de suspensie – 150-500 turaţii/min. Ele lucrează fără mecanisme de transmisie, rotaţia deplină fiind primită direct de la motorul electric, ce asigură micşorarea simţitoare a pierderilor energiei mecanice. Rotindu-se cu o viteză mare, treptat începe să se rotească tot conţinutul din aparat, iar în jurul axului apare o pîlnie. De aceea în aparate deseori se instalează nişte bariere reflectoare, care împiedică formarea pîlniei, însă permit apariţia vîrtejurilor locale, ce duc la mărirea tulburării generale. Formarea pîlniei de asemenea poate fi prevenită, dacă axul malaxorului ar fi instalat puţin excentric sau înclinat (10-20° faţă de axul vasului). Dacă coloana lichidului este destul de înaltă, atunci se recomandă de montat malaxoare cu două elice cu palete îndreptate opus. Curenţii care apar în faţă în cazul dat asigură o amestecare foarte bună.

Tipurile malaxoarelor cu elice sînt foarte diverse. În afară de aceasta, ele sînt compacte şi ieftine. Cel mai des se întrebuinţează cele purtătoare. Eficienţa acţiunii malaxoarelor cu elice se schimbă simţitor în funcţie de forma vasului. Este necesar de a le folosi în vase cu fund concav. În rezervoare dreptunghiulare sau vase cu fund plat ele nu se întrebuinţează.

5.1.4.3. Malaxoare cu turbină

Malaxoarele cu turbină sînt alcătuite din una sau cîteva roţi centripete (turbine), montate pe un ax vertical cu un număr mare de palete – de la 6 pînă la 16 şi mai multe. Paletele turbinelor pot fi plate (drepte sau înclinate după curbă, ca la malaxoarele cu elice. Alegerea turbinei depinde de caracterul lichidului de amestecat. Astfel, pentru amestecarea lichidelor curgătoare se folosesc turbine cu palete drepte (fig. 30, a), iar la cele vîscoase mai convenabile sînt cele cu turbine înclinate (fig. 30, b) sau cu palete în formă de arc (fig. 30, c).

Viteza turbinelor se află în limitele 120-180 turaţii/min. Malaxoarele cu turbină se folosesc pentru amestecarea şi dispersarea intensivă a lichidelor, pentru amestecarea suspensiilor cu conţinut de particule solide mari, pentru ajustarea suspensiilor.

Factorii principali, care caracterizează lucrul la toate tipurile de malaxoare, sînt forţa consumată şi eficacitatea amestecării.

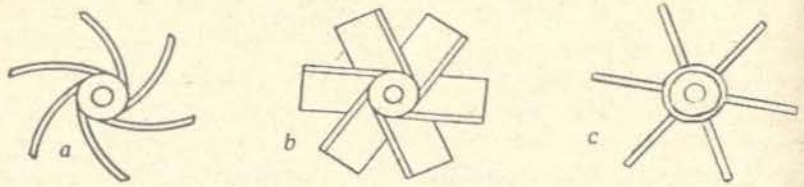


Fig. 30. Aspectul malaxoarelor cu turbină. Lămurire în text

Eficacitatea amestecării pentru toate tipurile de malaxoare se caracterizează prin gradul de omogenizare a lichidului amestecat în tot volumul său. Practic eficacitatea amestecării se controlează prin analiza probelor luate în acelaşi timp în puncte, aflate în diferite locuri (sus, jos) şi determinarea concentraţiei medii a substanţei ca medie la toate probele luate la analiză.

5.1.4.4. Amestecarea acustică

Pentru producerea oscilaţiilor acustice se utilizează emiţătorii electromagnetici şi dispozitivele hidrodinamice care acţionează pe principiul sirenei lichide. Trebuie de menţionat că în afară de transportarea lichidului în vas, ultrasunetul măreşte esenţial dizolvarea substanţelor greu solubile, atît pe contul formării suprafeţelor uşor spălate în jurul particulelor, cît şi acţiunii de fragmentare. Din cauza fenomenului cavitaţional, amestecarea acustică nu se întrebuinţează la substanţele medicamentoase chimic instabile.

5.2. AMESTECAREA SOLIDELOR

Amestecarea – proces, prin care cîteva componente pulverulente aflate aparte după o amestecare minuţioasă şi o repartizare uniformă a fiecăruia în volumul materialului amestecat, formează un amestec uniform. Obţinerea masei omogene este necesară pentru asigurarea cerinţelor repartizării uniforme a substanţelor medicamentoase în volumul formei medicamentoase finite. Îndeosebi cresc cerinţele faţă de calitatea amestecării pentru preparatele cu substanţe drastice, conţinutul cărora într-o doză este sub 5 mg.

Amestecarea calitativă a componentelor pulverulente la producerea pulberilor, comprimatelor, drajeurilor prezintă o problemă serioasă. Gradul şi

viteza de amestecare depind de majoritatea factorilor deviatori: proprietăţile fizico-chimice ale componentelor (separarea particulelor conform dimensiunilor, formei, caracteristica suprafeţei, densităţii părticelelor, conţinutul umidităţii, curgerea, coeficientul de frecare a particulelor etc.); caracteristica dispozitivelor de amestecare (dimensiunile şi configuraţia amestecătorului, dimensiunile generatorului, tipul şi modul de asamblare a dispozitivelor de încărcare-descărcare, materialul din care sînt construite şi gradul lor de puritate) şi condiţiile operaţiilor de amestecare (masa fiecărui component adăugat, raportul volumelor amestecului şi ale malaxorului, metoda, consecutivitatea, locul şi viteza de adăugare a componentelor, viteza de amestecare.

5.2.1. Malaxoare

Aparatele în care materialele pulverulente se amestecă între ele şi cu adaos de lichide se numesc malaxoare (amestecătoare).

Malaxoarele se clasează: după caracterul procesului de amestecare (convectivă sau difuzională), după principiul constructiv (malaxoare cu corp rotitor, în formă de tobe şi palete în formă de Z), metoda de acţiune asupra amestecului (gravitaţional sau centrifugal), caracterul procesului de amestecare care are loc în el (periodic sau continuu) şi alte principii.

După caracterul procesului ce are loc în industria chimică farmaceutică cele mai răspîndite sînt malaxoarele cu acţiune periodică care, în dependenţă de tipul piesei de lucru, pot fi clasate ca malaxoare: cu corp rotativ, palete-melc, cu material pulverulent în pat pseudofluidizat, cu acţiune centrifugă şi corp conic.

Malaxoare cu corp rotativ. Din ele fac parte malaxoarele, utilizate la amestecarea materialelor uscate pulverulente. Malaxorul cu tobă (fig. 31) reprezintă un corp cilindric (3), care se roteşte pe nişte role-suport (1) cu o viteză de 6-8 turaţii/min. Pentru o amestecare mai bună pe pereţii interiori ai tobei sînt montate nişte bariere în formă de serpentină (4), iar în interiorul lui – cîteva poliţe longitudinale (5) cu bariere. Malaxorul cu tobă este un aparat cu acţiune periodică. Încărcarea şi descărcarea se efectuează cu ajutorul unui şnec (2), care la încărcare se roteşte într-o direcţie, iar la descărcare – în direcţie opusă. Malaxoarele cu tobă pot fi de forma prismei, cubului sau de altă formă, care se rotesc pe nişte fuse orizontale (fig. 32). Malaxoarele sînt simple în construcţie, însă cer un timp însemnat pentru amestecare, de cîteva ore. De aceea aparatele de acest tip sînt înlocuite cu malaxoare mai eficace.

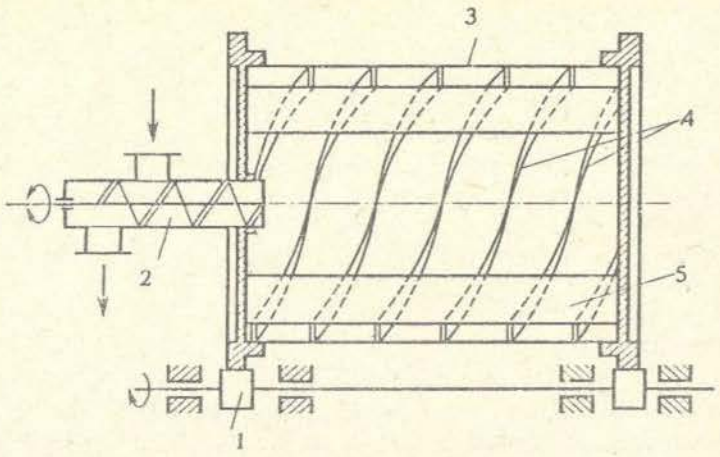


Fig 31. Construcţia malaxorului cu tobă. Lămurire în text

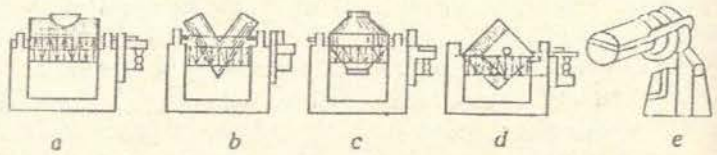


Fig. 32. Malaxoare cu corp rotativ: *a* — moară cu bile; *b* — malaxor în formă de V; *c* — malaxor biconic; *d* — malaxor în formă de cub; *e* — turbule

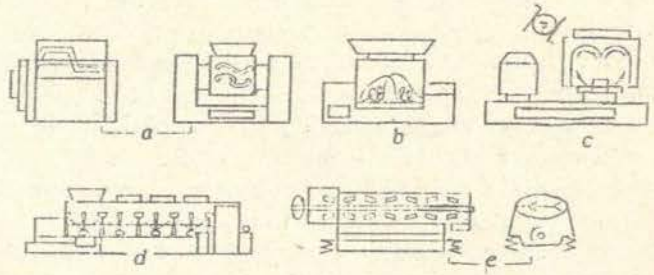


Fig. 33. Malaxoare cu palete rotitoare de diferite forme: *a* — cu palete în formă de S; *b* — cu palete în formă de şurub; *c* — malaxor circular; *d* — tip şnec; *e* — vibromalaxor

Malaxor universal (este descris la comprimate).

Malaxoarele cu palete rotitoare de diferite forme sînt prezentate în fig. 33. Forma lor este de tipul albiei cu palete în formă de S (fig. 33, a), cu palete în formă de serpentină (fig. 33, b), malaxor circular (fig. 33, c), cu şnec (fig. 33, d) şi cu vibromalaxor (fig. 33, e).

Din cauza vitezei mici de rotaţie a rotorului, procesul amestecării în aparatele cu palete rotitoare în lucru este îndelungat.

5.2.2. Aparate cu material pulverulent în pat pseudofluidizat

Aceste malaxoare au găsit o largă răspîndire la producerea comprimatelor. Se deosebesc prin eficacitate înaltă şi un timp scurt de amestecare, lipsa piezelor de rotire, ce asigură o puritate ridicată a produsului obţinut. În afară de amestecare, în aceste aparate se efectuează un şir de operaţii tehnologice care însoţesc procesul preparării amestecului de comprimat: granularea, uscarea, pudrarea.

5.2.3. Malaxoare cu acţiune centrifugă cu con rotitor

În ele se atinge o amestecare calitativă a materialelor pulverulente, cheltuind o cantitate relativ mică de energie, timp scurt de amestecare şi randament bun. Malaxorul centrifug (fig. 34) este alcătuit dintr-un corp (10), pe care este fixat coşul (7). Motorul (11) şi mecanismul de acţionare rotesc organul de lucru — conul gol deschis (8), atîrnat cu baza mare în sus. În partea de jos a conului sînt două ferestruici, aranjate diametral opus (9). Conul este apucat de un malaxor cu cadru instalat coaxal (6), care se roteşte de la mecanismul de acţionare (4), situat pe capac (5). Materialul, necesar amestecării, se alimentează printr-o gură de vizitare (3), se mişcă pe suprafaţa internă a conului de jos în sus sub acţiunea forţelor inerţiale centrifuge, se aruncă din con şi formează un strat suspendat, în interiorul căruia are loc o amestecare intensă a componentelor. În spaţiul dintre con şi coşul malaxorului materialul străpunge o zonă, prin care trec paletele malaxorului cu cadru. Ele amestecă suplimentar materialul şi îndreaptă o parte a lui prin ferestre (9) din nou în con. După amestecare amestecul gata se descarcă prin jgheabul (1) cu şuber (2).

În malaxoarele de acest tip se atinge o amestecare uniformă, iar timpul amestecării se scurtează de cîteva ori.

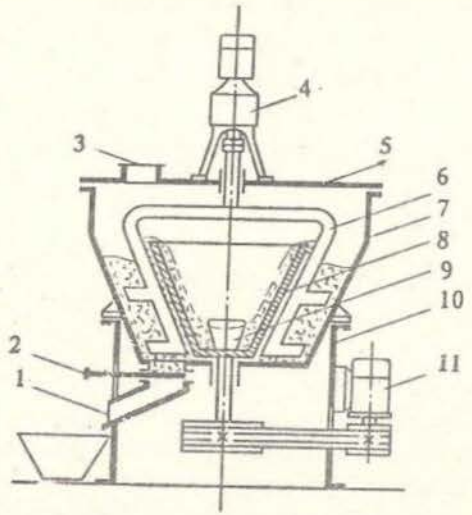


Fig. 34. Schema malaxorului cu acţiune centrifugă. Lămurire în text

Capitolul 6

SEPARAREA CORPURILOR SOLIDE ŞI LICHIDE

În procesul preparării extractelor, soluţiilor, suspensiilor, siropurilor etc., deseori avem de a face cu amestecuri, alcătuite din lichide şi corpuri solide. Corpul solid, după proprietăţile lui, are caracter diferit. El poate fi suspendat în particule mici, poate să prezinte un precipitat din particule mari cristalice, precipitat voluminos şi mucilaginos etc. În aceste amestecuri poate fi o cantitate relativ diferită între corpul lichid şi cel solid. Dacă faza solidă predomină cantitativ faţă de cea lichidă, ele se separă prin presare. În caz că avem de a face cu amestecuri neomogene lichide, în care corpul solid prezintă o fază suspendată (suspensii fine şi macrodisperse), se foloseşte separarea bazată pe principiul sedimentării, filtrării ori prin centrifugare.

6.1. PRESAREA

Presarea ca metodă de separare a lichidelor de corpurile solide se foloseşte în acele cazuri, cînd faza solidă predomină faţă de cea lichidă nu numai cantitativ, însă şi o menţine forţat. Aceasta are loc la producerea extractelor, cînd după amestecarea lor în reziduu rămîne încă mult extragent şi el poate fi separat folosind presiunea produsului vegetal extras. Cu acest scop se folosesc prese, care pot fi cu şurub sau hidraulice.

6.1.1. Presa cu şurub

Presa cu şurub diferenţială (fig. 35) se pune în mişcare manual, însă presiunea în ea poate fi atinsă pînă la 100 atmosfere. Aceasta se lămureşte prin aceea că presa este înzestrată cu un dispozitiv special diferenţial (cap) (2). Întorcînd pîrghia cu braţul lung (5) într-o parte (în jurul punctului de sprijin 4), penele (3) se sprijină în orificiile cadranului de jos (1), drept rezultat presa cu şurub se coboară puţin în jos. Mişcarea indirectă a pîrghiei va fi liberă. La o mişcare nouă a pîrghiei penele din nou cad în orificiile cadranului de jos şi şurubul piesei face următoarea cotitură. Mişcările următoare ale pîrghiei şurubului vor coborî tot mai jos presa, dezvoltînd o presiune mare deasupra materialului, consumînd forţe cu mult mai mici decît la presa cu şurub obişnuită.

Pentru ridicarea şurubului trebuie de schimbat penele astfel, ca unghiurile lor să fie îndreptate în direcţie opusă.

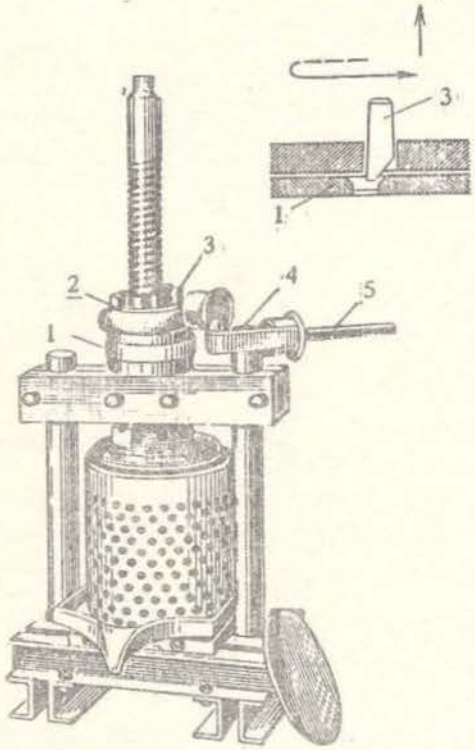


Fig. 35. Presă diferenţială. Lămurire în text

6.1.2. *Presa hidraulică*

Pentru a obține presiuni mai înalte, care se măsoară în sute de atmosfere, se folosesc presele hidraulice. Schema unei astfel de presă este prezentată în fig. 36.

În cilindrul presei (1) se află pistonul (2) care în partea de sus se termină în formă de plită (11), pe care se aranjează materialul de presat. Presîndu-l, pistonul cu plita se ridică într-atît, încît materialul se găsește strîns între suportul (7) cu traversă (5). Corpul presei (3) și traversa sînt unite prin coloane (6). De la pistonul presei se retrage țeava hidraulică (22), care o unește cu cilindrul pompei. Cilindrul presei mai are o țeavă de scurgere (21) spre bac (19), unde se află lichidul presei. Pompa este alcătuită din cilindru (15), piston (14) și mîner (13). Ridicînd mînerul și o dată cu el pistonul, în cilindrul pompei se formează o descărcare spațială. Lichidul din bac (19) și țeavă (18), sub presiunea atmosferică a aerului, ridică supapa de aspirație (17) și umple cilindrul pompei. Presînd lichidul cu ajutorul mînerului în jos, supapa (17) se închide, în același timp se deschide supapa de refulare (16). Astfel lichidul

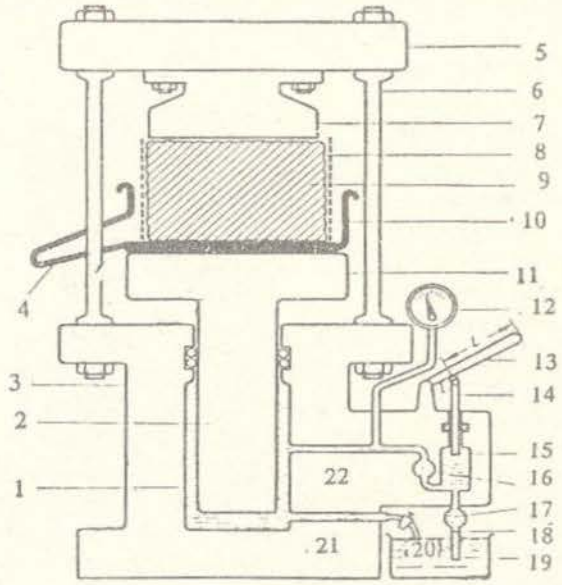


Fig. 36. Presă hidraulică. Lămurire în text

din cilindrul pistonului trece în cilindrul presei, ridicînd la o oarecare înălțime pistonul (2). Lucrînd cu mînerul (13), în cilindrul presei se poate presa atîta lichid, încît pistonul cu materialul aflat pe plită se va ridica pînă la suport și atunci începe presarea. Materialul de presat (9) se introduce într-un cilindru perforat (8), iar ultimul – pe taler (10) cu jgheab de scurgere (4). Cînd presarea a luat sfîrșit, se deschide supapa (20) și se scurge lichidul în bac (19). Pistonul presei sub greutatea sa se lasă în jos. Presele hidraulice sînt înzestrate cu supapă de siguranță, iar pentru a controla presiunea, ele sînt înzestrate cu manometre (12). Manometrele au o linie roșie, care indică presiunea maximă ce poate fi menținută în cilindrul presei.

Pentru a cîștiga în forță pistonul pompei se construiește cu un diametru cu mult mai mic decît cel al presei. Deoarece spațiile dintre cilindrii presei și ai pompei în timpul mișcării pistonului pompei în jos comunică între ele, atunci, conform legii lui Pascal (presa hidraulică este un caz practic de folosire a acestei legi), presiunea în cilindru este constantă. De aceea forțele care apasă asupra pistonului presei (P în kg) și a pistonului pompei (p în kg) sînt direct proporționale suprafețelor lor (S, s) ori diametrelor lor la pătrat (D, d în m).

$$P : p = S : s = \frac{n \cdot D^2}{4} : \frac{n \cdot d^2}{4} = D^2 : d^2,$$

de unde: $P = p \frac{D^2}{d^2}$.

Deci, cîștigul în forță este egal cu raportul dintre pătratele diametrelor pistoanelor presei și ale pompei. Dacă pistonul pompei se pune în mișcare manual, apoi pentru un cîștig mai mare în forță se folosește o pîrghie. În cazul dat cîștigul în forță este proporțional și față de raporturile dintre brațele pîrghiei:

$$P = p \frac{D^2 L^2}{d^2 l^2},$$

unde L – lungimea brațului mare al pîrghiei, m; l – lungimea brațului mic, m.

Deoarece pierderile la fricțiune în presele hidraulice alcătuiesc circa 10-15% în lucrul efectuat, atunci factic forța de presiune se exprimă prin:

$$P = (0{,}85 \div 0{,}9)\, p \frac{D^2 L^2}{d^2 l^2}.$$

Din această relaţie se poate determina de asemenea mărimea forţei p, necesară pentru a atinge presiunea dorită.

În presele mari hidraulice pistonul se pune în funcţiune cu ajutorul motorului electric. În calitate de lichide pentru umplerea cilindrilor se folosesc apa sau uleiurile minerale. Pentru ca suprafeţele metalice să nu ruginească, apa se diluează cu emulsie, preparată din ulei mineral şi săpun verde (de kaliu).

Produsul vegetal care se scurge prezintă o masă, pătrunsă pretutindeni de o mulţime de straturi mici de aer şi capilare, prin care, fiind presat, se scurge extragentul menţinut de drog. Funcţia dintre diferiţi factori, care acţionează asupra vitezei de scurgere a extragentului prin presare, se determină prin ecuaţia lui Poiseulle:

$$V = \frac{\pi r^4 P}{8 \eta l},$$

unde V – viteza de scurgere a sucului, m^3/s; P – presiunea, N/m^2; r – raza medie a capilarelor în produsul vegetal, m; l – lungimea medie a capilarelor, m; η – vîscozitatea absolută a lichidului, $N \cdot s/m^2$.

Din relaţie reiese că viteza de scurgere a lichidului este proporţională presiunii. Însă ridicarea bruscă a presiunii duce la turtirea materialului (presare) şi micşorarea interspaţiilor dintre capilare, prin care se scurge extragentul. Prin urmare, viteza de scurgere a lichidului se micşorează. De aceea presiunea la orice presă trebuie de ridicat treptat, după ce s-a scurs tot lichidul. Presiunea se reglează uşor la presele hidraulice, înzestrate cu manometru. Încălcarea regimului de exploatare scoate repede presele din funcţiune. Avînd în vedere că viteza de scurgere a lichidului este invers proporţională lungimii capilarelor, coşul încărcat cu produs vegetal nu trebuie să fie prea înalt. De asemenea trebuie de ţinut minte că o dată cu micşorarea vîscozităţii lichidului, se măreşte viteza de scurgere.

6.2. SEDIMENTAREA

Sedimentarea este metoda cea mai simplă de separare a lichidului de particulele solide suspendate în el. Amestecul de lichid şi substanţe solide se toarnă în nişte vase înalte şi se lasă în repaus. Pe baza diferenţei densităţii relative particulele solide treptat se lasă la fund, iar lichidul devine transparent. Procesul acesta decurge încet, cu toate acestea el se foloseşte pe larg la

limpezirea extractelor, la prepararea tincturilor şi a altor extracte.

Sedimentarea particulelor suspendate în mediul lichid se supune legii lui Stokes:

$$V_s = \frac{d^2(\gamma_s - \gamma_l) g}{18 \eta},$$

unde V_s – viteza de sedimentare a substanţelor solide, m/s; d – diametrul particulelor suspendate, m; γ_s – densitatea substanţelor solide, kg/m^3; g – acceleraţia forţei de gravitaţie, egală cu 9,81 m/s; η – vîscozitatea absolută a mediului lichid, $N \cdot s/m^2$.

Această ecuaţie dă posibilitate de a ne închipui cum acţionează numai parametrii principali la viteza de sedimentare. Aici nu se ia în consideraţie aşa factori cum sînt: coagularea, fiocularea, fenomenele superficiale, de asemenea, schimbarea concentraţiei fazei solide în timpul sedimentării ei, pereţii sedimentatorului etc. Însă, folosirea legii lui Stokes este mărginită prin mărimea limită de jos a particulelor, cînd dispersia lor atinge particulele coloidale, supuse mişcării browniene. Limita de sus a întrebuinţării acestei legi depinde atît de mărimea şi densitatea particulelor, cît şi de proprietăţile fizice ale mediului în care ele se suspendează. Mărimea particulelor solide suspendate este diferită. De aceea, după cum reiese din ecuaţie, mai întîi sedimentează particulele mai mari, apoi cele mai mici, ceea ce duce la prelungirea procesului de separare a particulelor.

Termenul sedimentării se poate scurta, mărind dimensiunile particulelor. După cerinţele farmacopeii, sedimentarea se face la temperatura de 8°C, care sporeşte separarea impurităţilor (adică micşorează dizolvarea lor) şi împiedică dezvoltarea activă a microorganismelor în lichidele apoase. Viteza de sedimentare a particulelor depinde, de asemenea, de calea care trebuie să fie parcursă de particule, adică de înălţimea vasului, denumit sedimentator. De cele mai multe ori sedimentatorul reprezintă un vas metalic, mai des confecţionat din aluminiu, de formă cilindrică şi volum diferit, cu un robinet, instalat ceva mai sus de fund, sau cu cîteva robinete, aflate la înălţimi diferite. În sedimentatoarele de prima construcţie extracţia străvezie sau soluţia se scurge după depunerea deplină a particulelor solide prin robinet sau sifonare. Sedimentatoarele cu mai multe robinete dau posibilitate de a decanta lichidul în porţii, după ce ele devin străvezii. Prin scurgerea lichidului aflat aproape de precipitat are loc o tulburare neînsemnată. De aceea separarea deplină a lichidului nu are loc. Pierderea lichidului va fi cu atît mai mică, cu cît mai îngust va fi sedimentatorul. Asemenea sedimentatoare lucrează încontinuu (fig. 37, a).

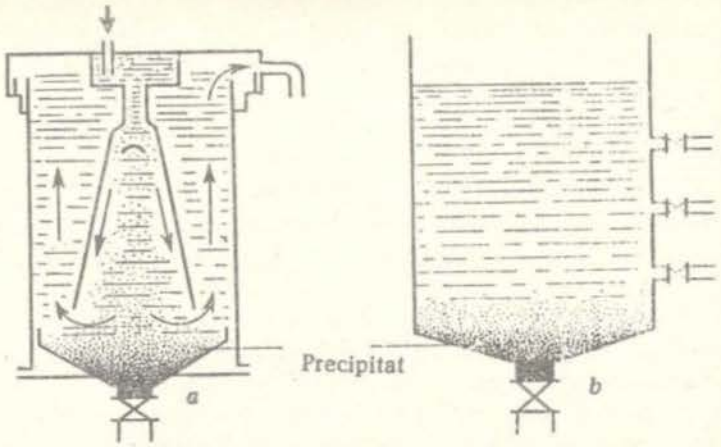


Fig. 37. Sedimentatoare încontinuu (a) şi semicontinuu (b)

În fig. 37, b este reprezentată schema sedimentatorului care lucrează semicontinuu. După cum se vede din schemă, fundul aminteşte un con pentru a uşura, dacă e necesar, eliminarea precipitatului depus pe fundul lui în timpul lucrului aflat sub greutatea hidrostatică a stratului de lichid. Suspensia ce trebuie separată se toarnă lin printr-o pîlnie montată în capacul sedimentatorului, care mai apoi, după ce se îngustează brusc, trece aproape pînă la fundul sedimentatorului într-un con, care în partea inferioară ocupă 2/3 din diametrul sedimentatorului. Acest con fereşte lichidul, care se toarnă în sedimentator, de a se amesteca turbulent cu cel din sedimentator. În afară de aceasta, cu cît lichidul turnat se lasă mai jos (densitatea lui este mai mare), cu atît viteza lui în partea inferioară se micşorează (viteza de scurgere este invers proporţională secţiunii conului). Substanţa solidă se depune pe fund, iar lichidul curat (greutatea specifică mai mică) se ridică în sus. Cu cît lichidul transparent se ridică mai sus, viteza lui se micşorează şi la scurgerea lui prin partea superioară a sedimentatorului devine egală cu viteza de turnare a suspensiei în sedimentator. Periodic, deci se scoate numai precipitatul de pe fund.

6.3. FILTRAREA

Filtrarea este operaţia de separare a unei faze lichide de o fază solidă dintr-un amestec eterogen solid-lichid (suspensie) prin reţinerea particulelor

solide pe suprafaţa unui material filtrant, care permite numai trecerea fazei lichide. Lichidul care a trecut prin filtru se numeşte filtrat.

O particularitate a oricărui material filtrant este existenţa unor pori care străbat întreaga lui grosime şi care permit trecerea lichidului, dar reţin particulele în suspensie care au dimensiuni mai mari decît secţiunea transversală a porilor în părţile lor cele mai înguste. În tot timpul filtrării filtrul trebuie să rămînă nemodificat.

În general reţinerea particulelor solide este rezultatul a două fenomene: strecurare şi adsorbţie.

Strecurarea este procesul mecanic care constă în reţinerea pe reţeaua filtrului a particulelor cu dimensiuni mai mari decît porii filtrului. Prin acumularea particulelor solide pe materialul filtrant se poate forma după un anumit timp un strat care micşorează viteza de scurgere a lichidului filtrat.

Adsorbţia este un fenomen fizic care se întîlneşte uneori în procesul de filtrare. Astfel în canaliculele reţelei poroase sînt reţinute particulele solide, a căror dimensiune este inferioară porilor filtrului.

Procesul de filtrare este influenţat de o serie de factori: dimensiunile şi forma particulelor, suprafaţa, grosimea, dimensiunea şi forma porilor filtrului, diferenţa de presiune pe cele două feţe ale filtrului, viscozitatea lichidului.

Natura fazei solide are un rol important, dar nu hotărîtor. Este necesar să se cunoască mărimea şi proprietăţile particulelor. Astfel, suspensiile formate din particule mai mari se filtrează mai repede. Cît priveşte forma particulelor, cele sferice se filtrează mai uşor decît cele aciculare sau discoidale, acestea din urmă putînd încetini debitul de filtrare prin depunerea şi acoperirea porilor filtrului. Particulele mici coloidale se filtrează de asemenea mai greu, ele favorizînd procese de obstruare a porilor, formarea de straturi impermeabile. Are loc şi colmatarea – astuparea porilor filtrului datorită unor particule coloidale vîscoase şi tixotrope aflate în lichidul filtrat.

Particulele care se lasă udate de lichid se vor separa mai greu decît cele liofobe. În cazul particulelor hidrofile apar forţe înalte de atracţiune între particule şi suprafaţa filtrantă. Particulele vor forma o masă continuă care va încetini sau chiar va opri filtrarea.

În cazul suspensiilor care conţin particule mai mari şi mai mici (pînă la dimensiuni coloidale), acestea din urmă vor fi oprite în porii sinuoşi ai filtrului, în timp ce particulele mai mari se vor depune pe suprafaţa filtrantă. Procesul de filtrare va încetini, dar nu se va opri datorită apariţiei de forţe electrostatice mai mari care vor activa procesul de adsorbţie.

Dimensiunea medie şi forma porilor filtrului depind de dimensiunile şi forma elementelor din care este construit. Cu cît acestea vor fi mai mari, cu atît mai mare va fi dimensiunea medie a porilor, iar forma porilor va fi cu atît mai uniformă, cu cît forma elementelor este mai regulată.

În timpul filtrării poate avea loc o deformare şi o deplasare a elementelor care compun filtrul, ceea ce duce la micşorarea şi modificarea formei porilor (filtrarea prin ţesuturi). Plăcile ceramice şi pulberea de sticlă aglomerată sînt necompresibile. Calitatea filtrelor este determinată de doi factori importanţi: porozitatea şi debitul de filtrare.

Porozitatea unei suprafeţe filtrante este reprezentată de diametrul mediu al secţiunii cilindrice a porilor şi dă indicaţii aproximative asupra puterii de reţinere a filtrului.

Dacă presupunem că mişcarea lichidului în porii filtrului este rectilinie şi că lichidul trece printr-un număr mare de capilare rotunde cu aceeaşi secţiune şi lungime, apoi dependenţa dintre diferiţi factori de care depinde procesul filtrării, poate fi exprimată prin ecuaţia:

$$\frac{dV}{Fd\tau} = \frac{\Delta P}{\eta(R_{sp} - R_{mf})},$$

unde $\frac{dV}{Fd\tau}$ – viteza de filtrare, m/s; V – volumul filtratului, m^3; F – suprafaţa de filtrare, m^2; τ – timpul filtrării, s; ΔP – diferenţa de presiune, N/m^2; η – vîscozitatea fazei lichide a suspensiei, $N \cdot s/m^2$; R_{sp} – rezistenţa stratului de precipitat, m^{-1}; R_{mf} – rezistenţa membranei filtrului, m^{-1}.

După cum se vede din relaţie, viteza de filtrare, în fiecare moment dat al fluxului laminar, este direct proporţională decăderii presiunii şi invers proporţională vîscozităţii lichidului, cît şi rezistenţei hidraulice a precipitatului şi a membranei filtrante.

Astfel viteza de filtrare (cantitatea de filtrat de pe o unitate de suprafaţă) este direct proporţională diferenţei de presiuni şi invers proporţională rezistenţei precipitatului. Diferenţa de presiuni este forţa motrice a filtrării. Ea impune lichidul să treacă prin porii precipitatului.

Practic diferenţa necesară de presiune se atinge prin: mărirea coloanei lichidului de filtrat; mărirea presiunii deasupra filtrului; crearea vidului sub filtru.

Filtre care lucrează pe baza presiunii hidrostatice a coloanei lichidului de filtrat.

Dintre filtrele care lucrează pe baza coloanei lichidului de filtrat fac parte filtrul-sac (gluga lui Hipocrat) şi sedimentatorul. Ultimul are un pseudofund pe care se aşterne materialul de filtrat. Lichidul filtrat se scoate din partea inferioară a sedimentatorului printr-un ştuţ montat în fundul acestuia.

6.3.1. Filtru cu vid

Filtrul Nutsche (fig. 38) reprezintă un cilindru gros confecţionat din ceramică, metal ori plastic separat de o barieră perforată (2) în două părţi: cea de sus se umple cu lichidul de filtrat, în cea de jos se scurge filtratul. Pentru a crea vidul necesar în rezervor se află un niplu (5) care se uneşte cu linia de vid a pompei prin intermediul rezervorului. În partea de jos rezervorul are un robinet (1), prin care se scoate filtratul. În calitate de material filtrant în filtrul Nutsche se foloseşte de obicei ţesătură care se aşterne pe bariera perforată în stare umedă. Aceste filtre sînt convenabile în acele cazuri, cînd trebuie de obţinut precipitate, spălate de impurităţi. Lichidele care conţin mucilagii prin filtrul Nutsche se filtrează foarte greu. De asemenea nu se recomandă de filtrat extractele care conţin eter sau alcool, deoarece eterul şi alcoolul în vid se volatilizează puternic şi vaporii lor se vor aspira cu pompa şi se vor arunca în aer.

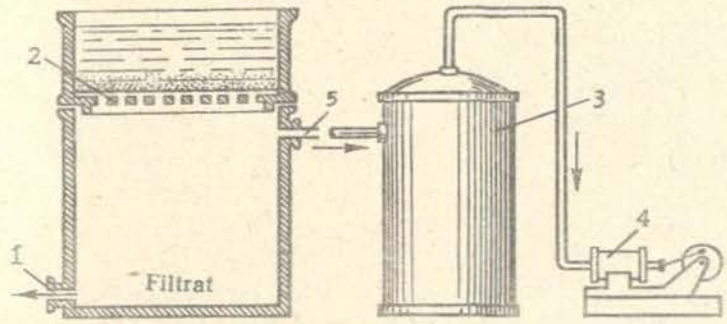


Fig. 38. Filtrul Nutsche (instalaţie)

6.3.2. Filtre care lucrează sub presiune

Filtrul de presiune (fig. 39). Partea superioară a filtrului este închisă, astfel în ea se poate crea presiunea necesară pentru intensificarea filtrării. Partea inferioară a filtrului de presiune este neetanşată. Presiunea de dinafară se creează cu ajutorul aerului comprimat. Filtrul de presiune se foloseşte în cazurile cînd se lucrează cu substanţe volatile: alcool, eter şi alţi solvenţi organici, cu temperatura de fierbere joasă. Prin filtrul de presiune se filtrează lichide vîscoase.

Filtrul-presă (fig. 40) – aparat cu o suprafaţă foarte mare de filtrare, datorită acesteia el are o productivitate înaltă.

Filtrul-presă dă posibilitate de a primi nu numai lichide bine limpezite, dar şi precipitate bine spălate. Ele (fig. 41) sînt construite dintr-un şir de rame goale din fontă care se rînduiesc peste una cu plăci riflate, montate din ambele părţi cu canele speciale. Dimensiunile plăcilor şi ramelor sînt de la 800 x 800 pînă la 1000 x 1000 mm. Ramele şi plăcile sînt asigurate în părţi cu mînere pe care se sprijină şi sînt atîrnate pe două tije de ghidare a suportului. Ramele şi plăcile se strîng compact între ele şi ultima placă, numită capul filtrului-presă, se strînge forţat cu ajutorul şurubului suportului înzestrat cu volan sau pîrghie. Filtrul-presă modern este înzestrat cu o bridă hidraulică. Plăcile, înainte de a fi strînse, se acoperă din ambele părţi cu material filtrant – belting. Astfel în interiorul ramelor se formează goluri separate pe ambele

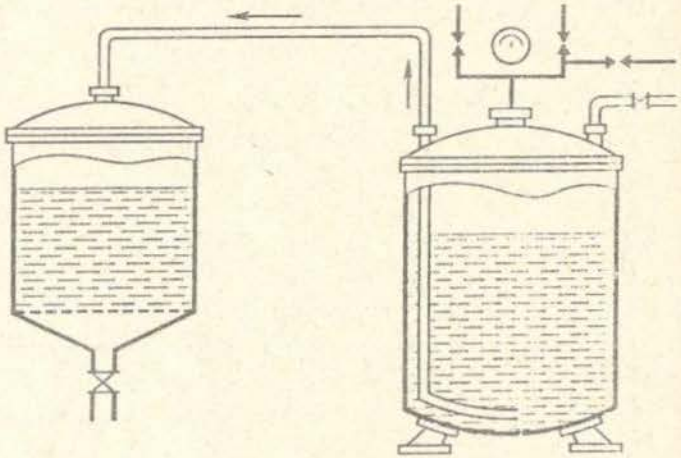


Fig. 39. Schema instalaţiei de filtrare prin filtru de presiune

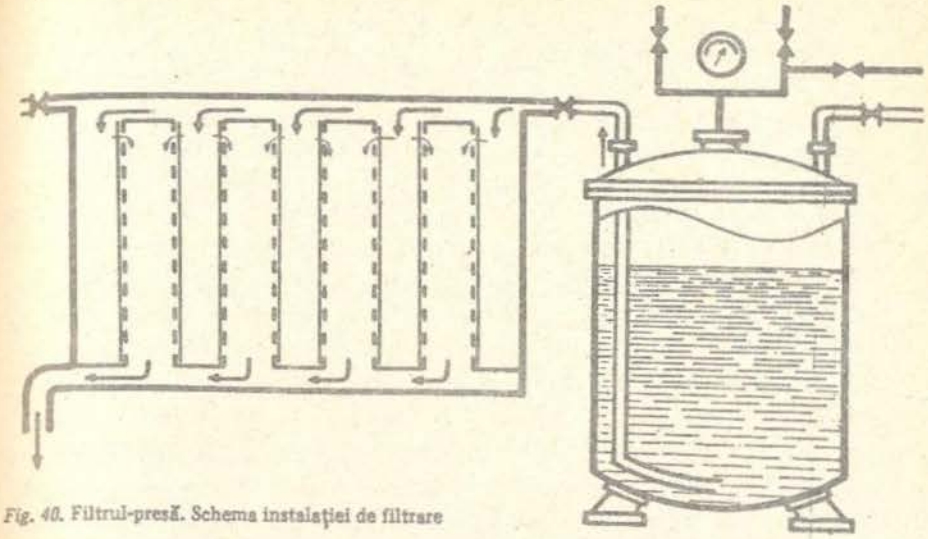


Fig. 40. Filtrul-presă. Schema instalaţiei de filtrare

părţi ale plăcilor riflate cu nişte şerveţele. Placa însă formează un fel de fund, care separă două planuri. În pereţii plăcilor şi ramelor există nişte orificii de cuplare; strîngînd plăcile şi ramele în sistem, din orificiile date se formează canale de legătură. Fiecare canal are linia sa. Prin unul (cel inferior) în filtrul-presă nimereşte lichidul de filtrare. Acest canal prin trecere se uneşte cu golul ramei. Deci lichidul filtrant nimereşte în golul ramei şi în urma alimentării prin presiune se filtrează prin şerveţelele strînse între rame şi plăci. Precipitatul rămîne în golul ramei, iar filtratul nimereşte în orificiile dintre şerveţele şi plăci. Aici prin jgheaburi se scurge în jos şi prin ţeava cu robinet nimereşte în rezervorul general. Precipitatul treptat umple toate ramele, se înfundă şi începe a opune o rezistenţă din ce în ce mai mare filtrării. În sfîrşit, pompa, care alimentează filtrul-presă cu

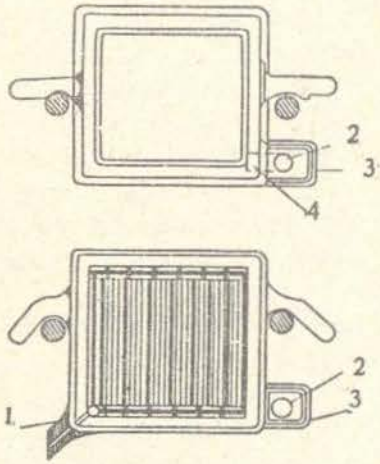


Fig. 41. Rama (sus) şi placa (jos): 1 – tub de scurgere din cavitatea ţevii; 2 – orificiile canalelor; 3 – proeminenţă; 4 – trecerea în golul ramei

lichid, nu mai poate depăşi rezistenţa precipitatului şi din robinet se opreşte scurgerea filtratului; robinetele se închid pe rînd. Cînd filtrarea s-a terminat şi trebuie de spălat precipitatul cules în golurile ramelor, în alt canal (superior) se introduce lichidul de spălat. Acest canal comunică cu orificiile dintre şerveţele şi plăci prin nişte fisuri, aflate în plăci (peste una). Deoarece şi lichidul cu care se spală precipitatul se introduce sub presiune, el trece prin şerveţel în golul ramei, spală precipitatul şi se scurge prin jgheaburile plăcii din partea opusă, de unde prin robinet se scoate în rezervorul principal. Spălînd precipitatul, robinetele se deschid peste unul. În caz de necesitate, înainte de a descărca precipitatul în filtrul-presă se suflă aer comprimat pentru a evacua tot lichidul, rămas în canalele filtrului, în capilarele precipitatului.

Există filtre-presă cu numai un singur canal de comunicare care se foloseşte la început pentru introducerea lichidului ce trebuie filtrat, apoi pentru eliminarea spălăturilor. Cu alte cuvinte, spălatul se face în aceeaşi direcţie ca şi filtrarea. Sînt construcţii de filtre-presă la care ambele canale (de filtrat şi spălare) trec prin pereţii de sus ai ramelor şi plăcilor. Numărul de rame se alege în dependenţă de randamentul cerut şi cantitatea de precipitat, în limitele de la 10 pînă la 60. Filtrarea se face sub o presiune mare, uneori de pînă la 12 atmosfere. Lichidul filtrant şi apa pentru spălat se alimentează cu ajutorul pompei în racord la capul imobil al filtrului-presă, de unde nimereşte mai departe în canal.

Ca material filtrant pentru diferite construcţii de filtre, întrebuinţate în industria farmaceutică, se foloseşte hîrtia, vata, ţesăturile (tifonul, flanela, pînza, pîsla, ţesut special de filtrat – belting), azbestul, plitele poroase din sticlă şi ceramică, reţeaua densă metalică şi alte materiale.

6.4. CENTRIFUGAREA

Centrifugarea ca operaţie tehnologică reprezintă procesul de decantare sau filtrare în cîmpul forţelor centripete. Forţele centripete dezvoltate prin centrifugare acţionează asupra fazelor ce trebuie să fie separate cu un efort mult mai mare decît forţa de gravitaţie ori presiunea. De aceea centrifugarea este un proces cu mult mai eficace.

Mărimea forţei centripete C, care acţionează asupra corpului rotitor cu masa M, se poate determina astfel:

$$C = \frac{Mv^2}{r} = \frac{Gv^2}{g \cdot r},$$

unde v – viteza de rotaţie circumferinţială, m/s; G – masa corpului care se roteşte, kg; r – raza de rotaţie, m; g – acceleraţia căderii libere (9,81 m/s^2).

Înlocuind în această expresie mărimea vitezei de rotaţie

$$V = \frac{2\pi rn}{60},$$

unde n – numărul rotaţiilor pe minut, obţinem altă expresie a forţei centripete:

$$C = \frac{G}{gr}\left(\frac{2\pi rn}{60}\right) = \frac{G\pi^2 rn^2}{g\,900},$$

ori, înlocuind cu d – diametrul şi simplificînd π^2 şi g, obţinem

$$C = \frac{G\pi^2 dn^2}{g\,1800} \approx \frac{Gdn^2}{1800}.$$

Deci, forţa centripetă este direct proporţională atît diametrului, cît şi numărului rotaţiilor tamburului, însă ea poate fi majorată uşor mărind numărul de rotaţii (la pătrat),şi nu mărind diametrul tamburului. Numărul de rotaţii ale centrifugei are o însemnătate foarte mare. Rotindu-se încet, forţa centripetă va fi neînsemnată şi centrifuga nu-şi va îndeplini funcţia. Rotindu-se foarte repede, pereţii tamburului pot să nu reziste efortului de rupere şi poate avea loc accidentul. Exploatînd centrifuga, trebuie de ţinut minte, că iniţial, cînd tamburul începe să se rotească, precipitatul nu se depune uniform pe pereţii tamburului. Ca rezultat tamburul începe să "bată" şi acţionează rău trăinicia suportului. Pentru a uşura izbiturile şi loviturile, centrifugele se înzestrează cu amortizoare de gumă. Cu acelaşi scop, centrifugele se dotează cu frîne, care permit după deconectarea motorului electric oprirea lină şi relativ repede a tamburului. De asemenea, construind centrifuga, tamburul trebuie să fie bine echilibrat (centrul de greutate al tamburului şi axul trebuie să corespundă cu osia de rotaţie).

Pornind centrifuga să lucreze, evidenţiem: perioada de pornire şi avînt pînă la numărul necesar de rotaţii; perioada de rotaţie cu viteza continuă necesară; perioada de deconectare a motorului, frînării şi opririi depline a centrifugei. Perioada de pornire este cea mai grea pentru motor, deoarece el trebuie să depăşească inerţia tamburului, inerţia lichidului faţă de aer. Din această cauză puterea centrifugei totdeauna se calculează pentru perioada de pornire. Puterea de lucru este, de obicei, de 2-3 ori mai mică decît la pornire.

În dependenţă de factorul de separare, centrifugele se clasifică în două

grupe: obişnuite şi ultracentrifuge. Factorul de separare se exprimă prin relaţia:

$$F_s = \frac{W^2 \cdot R}{g},$$

unde F_s – factorul separării; W – viteza unghiului de rotaţie a rotorului centrifugei, 1/s; R – raza rotorului centrifugei, m; g – acceleraţia căderii libere, m/s^2.

Dacă factorul separării este de pînă la 3 500 turaţii/min., acestea sînt centrifuge obişnuite, dacă însă $F_s > 3\,500$ – ultracentrifuge..

6.4.1. Decantarea centrifugă

Concomitent sedimentării, separarea fazelor în cazul dat se face fără material filtrant. Datorită forţei centripete mari, particulele solide se abat spre pereţi, iar lichidul aflat mai aproape de centru se limpezeşte şi se scoate din tambur (tobă) (fig. 42).

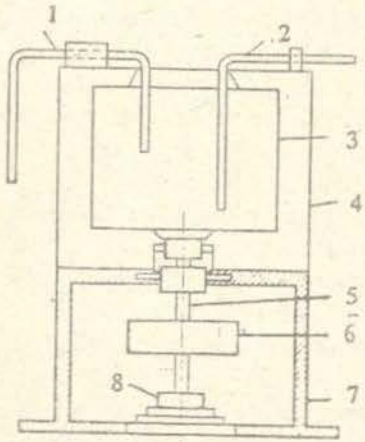


Fig. 42. Centrifugă de decantare: 1 – sifon; 2 – ţeavă de alimentare; 3 – tobă (tambur); 4 – carcasă; 5 – arbore; 6 – roată de transmisie; 7 – crapodina arborelui; 8 – suport

Centrifuga se opreşte atunci cînd stratul de precipitat va fi atît de gros, încît va ajunge la sifon şi lichidul va începe a se scurge tulbure.

Există şi alte construcţii de centrifuge de decantare, în care lichidul transparent se revarsă pe deasupra tamburului în spaţiul dintre carcasă şi tobă, apoi se scoate printr-un ştuţ. Suspensia ce trebuie centrifugată se alimentează printr-o ţeavă specială. După ce se grămădeşte precipitat destul pe pereţii interiori ai tamburului, centrifuga se opreşte şi precipitatul se descarcă printr-o ţeavă specială, ridicînd în cazul dat conul de închidere. Centrifugele de decantare se folosesc în acele cazuri, cînd particulele suspendate se filtrează rău sau sînt atît de mici, că nu se reţin pe ţesăturile filtrante. Viteza de rotaţie a centrifugelor obişnuite este de 1000-1200 turaţii/min.

Tot din grupa centrifugelor de decantare fac parte şi ultracentrifugele, care au o viteză de rotaţie mai mare de 5000 turaţii/min. Printre ele cunoaştem separatoare de lichide cu tambure relativ nu prea înalte, care lucrează cu o viteză de rotaţie de circa 10 000 turaţii/min., şi supercentrifuge tubulare, cu tambure în formă de tub, care lucrează cu o viteză de rotaţie de 15 000-25 000 turaţii/min. Ca exemplu de ultracentrifuge servesc separatoarele de lapte. Separatoarele tubulare se folosesc pe larg la separarea (distrugerea) emulsiilor şi de asemenea la limpezirea suspensiilor fine.

Schema unei astfel de supercentrifugă este prezentată în fig. 43.

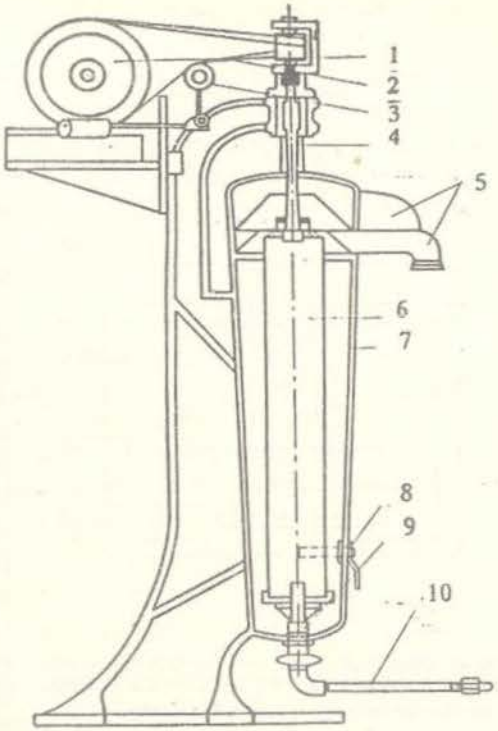


Fig. 43. Supercentrifuga: 1 – motor electric; 2 – curea; 3 – tirant (ancoră); 4 – ax principal; 5 – ţevi de evacuare; 6 – rotor; 7 – carcasă; 8 – frînă; 9 – bucşă; 10 – ţeavă de alimentare

Lichidul pătrunde în tambur de jos prin ţeava de alimentare şi bucşă. În urma vitezei mari de rotaţie, se dezvoltă o forţă centripetă extraordinar de mare. Ca rezultat emulsia care se mişcă în sus se separă în straturi după densităţile corespunzătoare ale lichidelor, sau dacă aceasta a fost o suspensie fină, se separă particulele fine care se lipesc strîns de peretele tubular al tamburului. În capacul tamburului se află două găuri aranjate astfel încît prin cea de jos va ieşi lichidul mai greu, iar prin cea de sus – cel mai uşor.

6.4.2. Filtrarea centrifugă

Se deosebeşte de filtrarea obişnuită prin aceea că mişcarea fiecărei particule solide este funcţia forţei centripete.

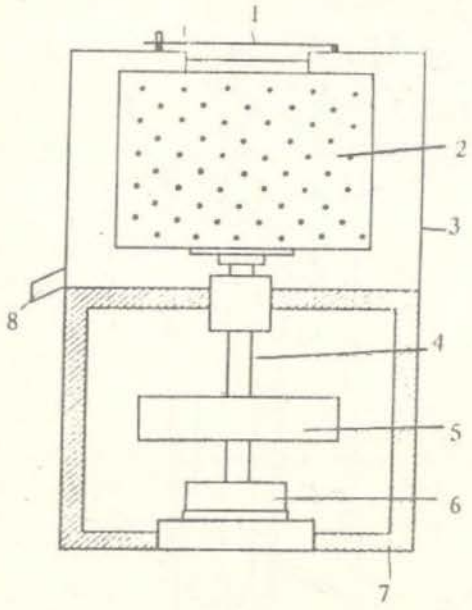


Fig. 44. Centrifugă de filtrare: 1 — capac; 2 — tambur perforat; 3 — carcasă; 4 — ax; 5 — roată de transmisie; 6 — crapodină; 7 — suport; 8 — jgheab

Filtrarea centrifugă se face în centrifuge de filtrare (fig. 44) care sînt alcătuite dintr-un tambur perforat, montat pe un ax, suprafaţa interioară a căruia este acoperită cu ţesătură de filtrat. În partea exterioară tamburul este înconjurat de o carcasă puternică. Filtratul, care a trecut din tambur în carcasă, se scurge afară prin jgheab. Cînd filtrarea s-a terminat, din jgheab nu se mai scurge lichid. Pentru o deshidratare maximală a precipitatului centrifuga se mai învîrteşte un timp oarecare la viteza maximală, apoi se opreşte. După aceasta tamburul se curăţă de precipitat, ţesutul prin care s-a filtrat se spală, ciclul se repetă. În condiţii de uzină sînt comode centrifugele medii, cu dimensiuni D : H = 400 : : 260 mm şi 1200 turaţii/min. Numărul de rotaţii ale tamburului se micşorează o dată cu mărirea diametrului lui.

Capitolul 7

PROCESE DE CĂLDURĂ. ÎNCĂLZIREA ŞI RĂCIREA. EVAPORAREA. USCAREA

Se numesc procese de căldură acele procese tehnologice, care au loc în condiţiile de admisie sau remisie a căldurii. Dintre procesele de căldură fac parte încălzirea, răcirea, condensarea, vaporizarea etc. Cazul particular al vaporizării este evaporarea. La procesele de căldură iau parte totdeauna nu mai puţin de două medii, cu temperaturi diferite. Schimbul de căldură poate avea loc de sine stătător numai în cazul de decădere a temperaturilor, deci de la

un mediu cu o temperatură mai ridicată la altul cu temperatură mai joasă. Mediul cu temperatura mai ridicată se numeşte schimbător de căldură fierbinte, iar mediul cu temperatura mai joasă — schimbător de căldură rece.

Se numeşte schimb de căldură procesul de răspîndire a căldurii dintr-un spaţiu în altul. Schimbul de căldură dintr-o parte a spaţiului în alta poate fi efectuat pe diferite căi: prin conductibilitate termică, convecţie şi radiaţie.

7.1. ÎNCĂLZIREA

Încălzirea este un proces zilnic în tehnologia medicamentelor şi a preparatelor galenice. Ca surse directe de căldură servesc gazele de fum şi energia electrică. Cu ajutorul acestor surse se obţin agenţii termici: apa fierbinte, aburii, uleiurile minerale şi o grupă specială de agenţi termici.

Cu gaze de fum se încălzesc cazanele cu abur, care produc vapori de apă şi apă fierbinte. În cazuri diferite cu acest scop se foloseşte curentul electric. În industria farmaceutică principalul agent termic sînt vaporii de apă.

7.1.1. Vaporii de apă

Vaporii de apă se produc în cazanele cu abur, instalate în încăperi speciale numite cazangerii. Vaporii din cazangerie prin conducta de abur se transmit în secţiile întreprinderilor. Cazanele cu abur moderne se clasează: după construcţie — cazane ignitubulare (cu ţevi de fum) şi acvatubulare (cu ţevi de apă); după aranjarea suprafeţelor termice în spaţiu — cazane orizontale şi verticale; după circulaţia apei în cazan — cazane cu circulaţie naturală şi forţată a apei; după presiunea aburilor — cazane de presiune joasă — pînă la $14{,}7 \cdot 10^4 - 15{,}7 \cdot 10^4$ N/m^2 (15 — 16 atm.*), cazane de presiune medie — pînă la $29{,}4 \cdot 10^4 - 34{,}3 \cdot 10^4$ N/m^2 (30 — 35 atm.) şi de presiune înaltă — pînă la $765{,}2 \cdot 10^4$ N/m^2 (180 atm.); după randament — cazane cu productivitate mare şi redusă. Prin randamentul de vapori se subînţelege cantitatea sumară de aburi în tone, produsă de cazan pe oră. Cazanele cu abur produc aburi saturaţi, adică aburi care au o tensiune maximală, la presiunea şi temperatura dată.

---

* 1 atm. = 98066,5 N/m^2 .

Starea aburului saturat corespunde unui aşa proces de vaporizare, cînd în spaţiul de vapori se află o cantitate maximală de molecule. Aburul saturat poate fi umed şi uscat.

Abur umed saturat se numeşte acel abur, care se obţine în cazul vaporizării incomplete şi e alcătuit din amestec de aburi cu picături de apă: temperatura aburului umed saturat este echivalentă cu temperatura apei de fierbere.

Abur uscat saturat se numeşte acel abur, care se obţine în cazul vaporizării depline. Temperatura lui de asemenea este echivalentă cu cea a apei fierbinţi. Aburul uscat se caracterizează printr-o stare instabilă – el se transformă sau în cel umed saturat (la răcire), sau în cel supraîncălzit (la încălzire). Presiunea aburului supraîncălzit nu se schimbă în dependenţă de gradul supraîncălzirii. Astfel, aburul se numeşte supraîncălzit cînd are o temperatură mai ridicată decît aburul saturat de aceeaşi presiune. Aburul supraîncălzit, mişcîndu-se prin conductă, nu se condensează, se micşorează doar temperatura lui.

Transformarea apei în abur la temperatura de fierbere este legată cu pierderea unei cantităţi oarecare de căldură, care nu este fixată de termometru. Căldura care se pierde la transformarea apei în abur, se numeşte căldură latentă de vaporizare. Căldura totală de vaporizare este alcătuită din cantitatea de căldură, pierdută pentru încălzirea apei pînă la fierbere (entalpia apei) şi din căldura lentă de vaporizare. Căldura totală, consumată la vaporizare, corespunde entalpiei aburilor. Astfel, entalpia (sau conţinutul de căldură) aburilor este cantitatea de căldură în kilocalorii sau joule* pe care o conţine 1 kg de aburi.

Entalpia aburilor se află în dependenţă de presiune, mărindu-se o dată cu ridicarea ei. Fiecare formă de abur are formula ei:

1) uscat $i' = Ct + r$ kcal/kg; $1 \times 100 + 539$; $r \times 100°C = 539$
2) umed $i'' = Ct + rx$ kcal/kg; $0{,}46 \times 100 + 595 = 641$
   r 0°C = 595; unde $x < 1$
3) supraîncălzit
$i''' = Ct + r + 0{,}46\ (t_n - t)$ kcal/kg;
$641 + 0{,}46\ (t_n - t)$;

aici C – căldura specifică; t – temperatura aburului "uscat" (100°), supraîncălzit (120°); r – căldura latentă de vaporizare, k · J/kg; $x - < 1$; $t_n - t -$

* 1 kcal = 4186,8 J.

diferenţa de temperaturi între aburul supraîncălzit şi cel uscat; 0,46 – căldura specifică a aburilor.

Cînd se folosesc aburii ce se condensează, căldura eliminată este echivalentă căldurii latente de vaporizare. Căldura de vaporizare latentă astfel scade puţin (tab. 3).

Tabelul 3

Unii parametri ai aburului saturat

Presiunea aburului, kg/cm²	Temperatura aburului, °C	Entalpia apei	Căldura latentă de vaporizare	Entalpia aburului
		kJ/kg		
1,0	99,09	99,12	539,4	638,5
2,0	119,62	119,87	525,9	645,8
3,0	132,88	133,4	516,9	650,3
4,0	142,92	143,6	509,8	653,4
5,0	151,11	152,1	503,7	655,8
6,0	158,08	159,3	498,5	657,8
7,0	164,17	165,6	493,8	659,4

Transportînd aburul la locul de lucru prin conducte din ţevi metalice, din cauza pierderii de căldură, aburul saturat se condensează, iar la aburul supraîncălzit căldura scade puţin. Pierderea de căldură se poate micşora esenţial prin izolarea ţevilor, folosind pentru acest lucru azbestul, pluta, vata de sticlă şi alte materiale. Cu toate acestea chiar şi în conductele izolate bine poate avea loc condensarea vaporilor. De aceea în locurile unde se strînge condensatul, se instalează separatoare, numite evacocondensatoare pentru eliminarea automată a lichidului. Construcţia evacocondensatorului care lucrează pe principiul flotorului, de forma paharului, este demonstrată în fig. 45.

Apa fierbinte ce nimereşte în evacocondensator umple spaţiul din jurul flotorului şi îl ridică în sus. Ca rezultat tija cu apă fixată cu flotorul închide orificiul în capacul evacocondensatorului. Apoi apa atinge nivelul marginii flotorului şi se varsă înăuntru. Mai departe flotorul sub greutatea lichidului aflat în el se lasă în jos, deschizînd astfel orificiul superior. Aceasta este îndeajuns ca apa sub presiunea aburului să fie evacuată în afară prin ţeava din jurul tijei în canalul de evacuare. Apoi flotorul se ridică în sus şi supapa închide orificiul pînă flotorul din nou va fi plin cu apă. Există şi alte construcţii de evacocondensatoare.

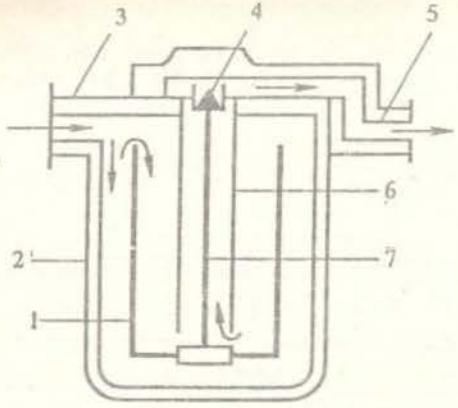


Fig. 45. Evacocondensator cu flotor deschis şi acţiune continuă: 1 — flotor; 2-corp; 3 — ştuţ pentru aburi; 4 — supapă; 5 — ştuţ pentru evacuarea condensatului; 6 — ţeavă; 7 — tijă

Dacă aburii în cazane au presiunea, aproximativ apropiată de cea de producere $3{,}92 \cdot 10^4 - 4{,}90 \cdot 10^4$ N/m^2, atunci aburii se îndreaptă direct în aparate. Deseori însă aburii produşi au o presiune mai ridicată. În cazul dat aburii trec prin colectorul de aburi, care reprezintă un cilindru metalic cu pereţi trainici, bine izolat. De la colector pleacă conducte de aburi, înzestrate cu supape speciale, numite ventile de reducţie. Ele sînt destinate nu numai pentru pătrunderea şi oprirea alimentării aburilor din colectoare în conducte, ci şi pentru reducerea lui, adică transformarea aburului cu presiune ridicată în abur cu presiune scăzută. Aceasta are loc în acele cazuri cînd conducta de aburi alimentează un aparat sau un sistem de aparate, care nu cer o presiune atît de înaltă, sub care se află aburii în colector.

Ventilele de reducţie lucrează pe principiul de evacuare a aburilor prin nişte orificii înguste cu o dilatare bruscă de mai departe. Astfel se micşorează presiunea aburului şi, corespunzător, şi temperatura lui. Îndeplinind lucrul şi cedînd o parte de căldură, aburul nu se elimină în atmosferă, ci nimereşte în linia secundară (fig. 46). Prin aceasta, aburii de emisiune nimeresc în evacocondensatoare, cu care sînt înzestrate aparatele sau grupul de aparate. Condensatorul format se colectează într-o conductă generală, prin care se scurge liber în bacul de condensare situat în cazangerie mai jos de podea, de unde cu ajutorul injectorului, după purificare, nimereşte în cazanul cu aburi. În acele cazuri cînd pentru alimentarea cazanului este prea mult condensat, el se foloseşte pentru spălarea vaselor, pentru duş şi în alte scopuri.

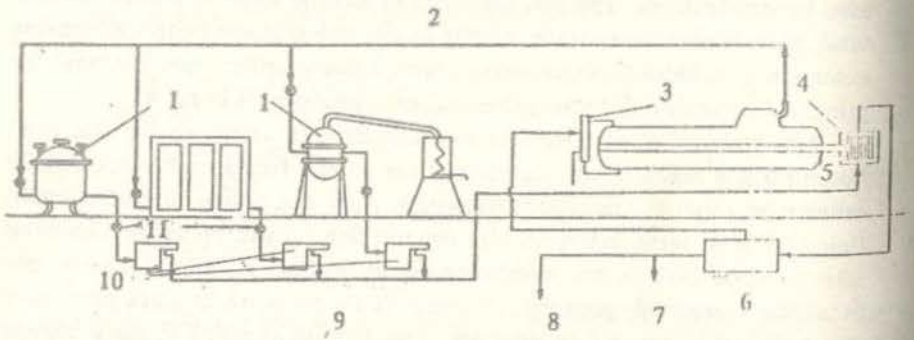


Fig. 46. Schema liniei secundare: 1 — aparate; 2 — abur suprasaturat; 3 — injector; 4 — economaizer; 5 — cazan cu aburi; 6 — colector; 7 — spre duş; 8 — la spălarea vaselor; 9 — condensat; 10 — evacocondensatori; 11 — abur de emisiune

7.1.2. Metodele de încălzire cu vapori

Încălzirea cu abur "direct". Prin metoda dată se subînţelege încălzirea cu aburi introduşi direct în lichidul care se încălzeşte. Aburii de încălzire se condensează şi redau căldura lichidului, condensatul obţinut se amestecă cu lichidul. Încălzirea cu abur "direct" deseori se combină cu amestecarea lichidului. În cazul dat aburii se introduc prin barbotori. Încălzirea cu abur "direct" se foloseşte în acele cazuri cînd diluarea lichidelor cu apă nu are mare însemnătate.

Cantitatea de abur direct consumată la încălzirea lichidului se calculează după următoarea ecuaţie:

$$D_{\text{"direct"}} = \frac{W(t - t_0) + q}{i - t} \cdot$$

Încălzirea cu abur "indirect". În cazul dat lichidul se încălzeşte cu abur prin peretele despărţitor în aparate cu "manta", serpentine şi de alte construcţii. Aburii de încălzire se condensează complet, se elimină din aparate sub formă de condensat cu ajutorul evacocondensatorului. Temperatura condensatorului este egală aproape exact cu temperatura aburului saturat de încălzire. Încălzirea cu abur "indirect" se foloseşte în acele cazuri, cînd lichidul nu poate fi diluat sau cînd între ele nu poate fi contact. Cantitatea de abur "indirect" consumat la încălzire de asemenea reiese din ecuaţia bilanţului de căldură:

$$D_{\text{"indirect"}} = \frac{G(t - t_0) + q}{i - Q}; \qquad D_{\text{"indirect"}} > D_{\text{"direct"}},$$

unde D — cantitatea aburului consumat, kg; W — căldura specifică a lichidului, kJ/kg°C; G — cantitatea de lichid ce se încălzeşte, kg; t — temperatura lichidului după încălzire, °C; t_0 — temperatura lichidului pînă la încălzire, °C; q — temperatura iradiată, °C; i — entalpia aburului (căldura totală), kJ/kg; Q — entalpia condensatului, kJ/kg.

7.1.3. Schimbătorii de căldură

Schimbători de căldură se numesc aşa instalaţii în care o substanţă (mediu) cedează căldura sa la altă substanţă (mediu). În majoritatea cazurilor ambele substanţe sînt despărţite între ele de un perete, numit suprafaţă de căldură, alcătuit din ţevi (sau perete plat). Una dintre substanţe se mişcă prin ţevi, iar alta spală ţevile pe dinafară.

Schimbătorii de căldură reprezintă diferiţi încălzitori, aparate sub vid, condensatori şi altă aparatură, menită pentru a efectua procesele de căldură.

7.1.4. Tipuri de schimbători de căldură

Schimbători de căldură tubulari. Unul dintre cei mai simpli schimbători de căldură de acest tip este prezentat în fig. 47, a.

El este alcătuit dintr-un tub cilindric (5), două grătare perforate (4) şi un fascicul de ţevi (6). În tub cu ajutorul flanşelor (bridelor) sînt unite fundurile (9) cu şuruburi (8). Etanşarea se face cu ajutorul garniturii (11). Curentul lichidului care încălzeşte (I) se introduce prin ştuţul inferior (10) şi se elimină prin ştuţul superior (3). Curentul lichidului ce se încălzeşte (II) se introduce în ştuţul superior colateral (2) în spaţiul dintre ţevi, le spală pe dinafară şi se scoate prin ştuţul colateral inferior (7). Schimbătorul de căldură este instalat pe un suport (1). Cel mai des sînt răspîndiţi aceşti schimbători de căldură; aici se formează suprafeţe mari de schimb de căldură, sînt simpli în construcţie şi trainici în exploataţie. Schimbătorii de căldură pot fi cu circulaţie directă şi în contracurent.

Schimbători de căldură "ţeavă în ţeavă". Reprezintă o baterie din două sau mai multe elemente de schimbători de căldură, aranjaţi unul sub altul (fig. 47, b). Fiecare element este alcătuit din ţeava internă (1) acoperită cu altă ţeavă (2). Ţevile interne sînt unite între ele cu coturi (3), iar ţevile externe – cu ştuţuri (4). Lichidul care încălzeşte (I) circulă prin ţevile externe, iar cel ce se încălzeşte (II) – prin ţevile interne direct sau în contracurent. Factorul principal care determină lucrul schimbătorilor de căldură cu ţevi este viteza de mişcare a agentului termic. La mărirea vitezei de circulaţie creşte intensitatea schimbului de căldură, dar se măreşte rezistenţa hidraulică. Viteza optimă pentru lichide se află în limitele 0,1-0,2 m/s.

Schimbători de căldură cu serpentină. Mediul care încălzeşte (lichid, abur) se alimentează într-o serpentină, sudată la capete în corpul aparatului

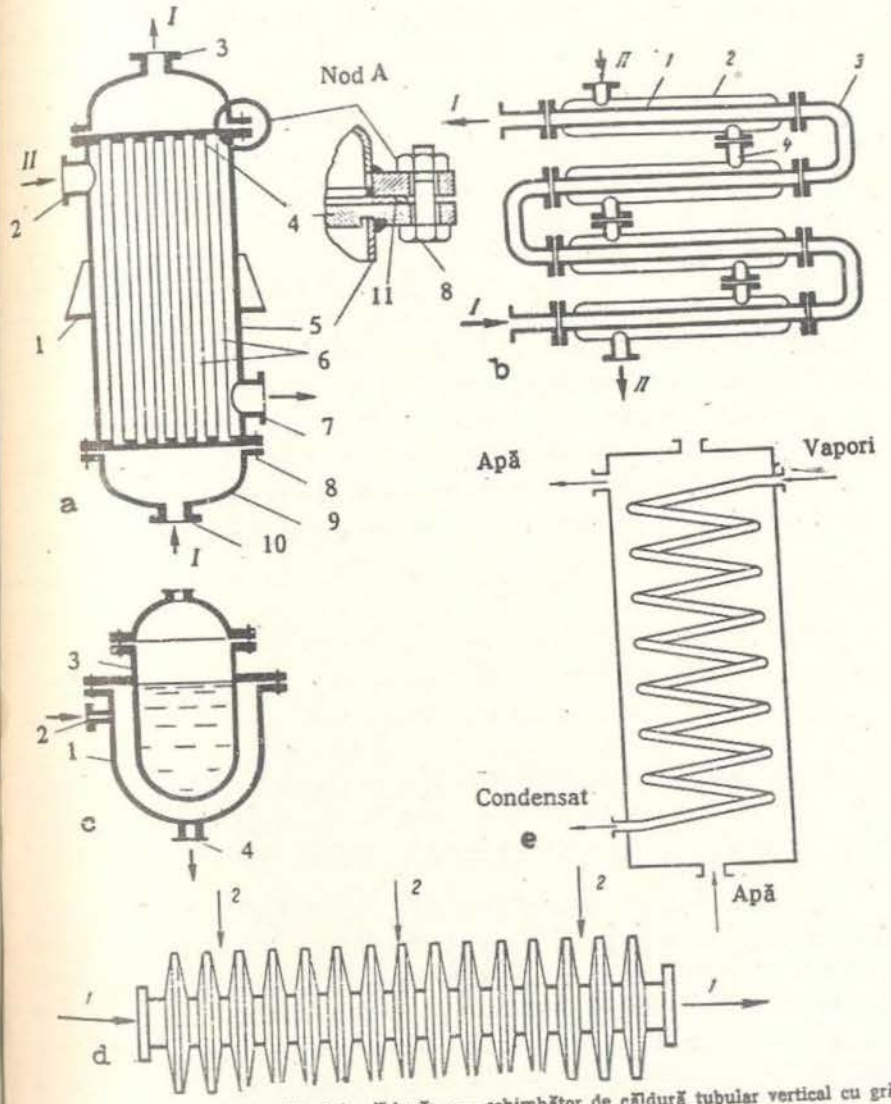


Fig. 47. Tipuri de schimbători de căldură: *a* — schimbător de căldură tubular vertical cu grătare tubulare fixe; *b* — schimbător de căldură tip "ţeavă în ţeavă"; *c* — aparat cu manta; *d* — ţeavă cu muchii; *e* — schimbător de căldură cu serpentină: 1 — agent de căldură; 2 — aer. Lămurire în text

Com. 178

sau turnată în pereţii lui. În industria farmaceutică se folosesc schimbători de căldură cu serpentină submersibilă (fig. 47, e), în care circulă aburi ai unui lichid, care se răcesc cu apă rece ce spală serpentina. Serpentinele au o rezistenţă mare hidraulică, de aceea viteza agenţilor termici în ele este mai joasă decît în schimbătorii de căldură cu ţevi drepte şi nu depăşesc de obicei 1 cm/s. Dintre neajunsurile lor e de menţionat curăţirea grea a serpentinelor.

Mantaua (cămaşa) de abur. Pereţii dubli sau cămaşa sînt folosiţi pe larg pentru încălzirea multor aparate (de evaporare, de reacţie). Schema instalaţiilor schimbătorilor de căldură de aşa tip este prezentată în fig. 47, c. Mantaua (1) este întărită (sudată) pe suprafaţa exterioară a corpului aparatului (3). În spaţiul format închis etanş prin ştuţul 2 se alimentează aburi. Prin ştuţul 4 se scoate condensatul. Înălţimea cămăşii trebuie să fie ceva mai sus de nivelul lichidului în aparat. De obicei cămăşile se întrebuinţează pentru încălzirea cu vapori la presiunea de pînă la 5 atmosfere ($4{,}90 \cdot 10^4$ N/m^2). Presiunile mai mari cer pereţi groşi şi pentru manta, şi pentru aparat.

Schimbători de căldură cu muchii (aripioare). Sînt folosiţi pentru încălzirea aerului. Muchiile măresc esenţial suprafaţa de cedare a căldurii. Schema unui calorifer este demonstrată în fig. 47, d. Caloriferele, de obicei, se unesc în baterii consecutiv, paralel şi combinat.

7.1.5. Răcirea şi condensarea

7.1.5.1. Răcirea lichidelor şi a gazelor

Cea mai simplă răcire a lichidelor şi a gazelor se face prin cedarea căldurii prin pereţii aparatelor sau ai conductelor în spaţiul înconjurător. Durata răcirii depinde de conductibilitatea termică a pereţilor aparatului şi de temperatura lichidului rece.

Răcirea lichidelor în condiţii naturale are loc în aparate deschise (bunăoară, în patentula de porţelan). În cazul dat,o dată cu cedarea de căldură prin pereţi, are loc răcirea ca rezultat al evaporării lichidului de pe suprafaţă.

Deseori răcirea lichidelor are loc în răcitoare de contact, iar în calitate de agent frigorigen se utilizează apa sau soluţiile refrigerente. Refrigerentele folosite pot fi cu cămaşă sau cu serpentină, cît şi tubulare.

7.1.5.2. Condensarea aburilor

Procesul de transformare a aburului în stare lichidă, efectuat prin răcirea aburilor, se numeşte condensare. Aparatele în care are loc lichefierea aburilor se numesc condensatoare. Condensatoarele reprezintă schimbători de căldură, în care aburul se răceşte cu un agent de răcire, bunăoară apa, şi astfel se lichefiază. Condensaţia se face cu scopul de a scurta procesul de evaporare a lichidului, şi de asemenea pentru reţinerea solvenţilor şi extragenţilor de cost. Răcirea aburilor poate fi efectuată pe diferite căi: 1) prin amestecarea directă a aburului cu apa rece şi 2) prin intermediul peretelui despărţitor al schimbătorului de căldură. Condensatoarele care lucrează pe primul principiu se numesc condensatoare prin amestec, pe al doilea – condensatoare prin suprafaţă. În ultimul aburul ce se condensează şi apa care-l răceşte sînt separate de un perete metalic. În dependenţă de direcţia circulaţiei apei şi a aburului condensatoarele pot fi directe, cînd apa şi aburul se mişcă în aceeaşi direcţie, şi în contracurent, cînd apa şi vaporii se mişcă unul în întîmpinarea altuia.

Condensatoare prin amestec. Aceste condensatoare pot fi folosite la condensarea vaporilor de apă, care se formează la condensarea extracţiilor apoase. Condensarea are loc spontan, deoarece aburul se amestecă direct cu apa, suprafaţa căreia se măreşte prin pulverizare şi transformare în şuviţe nenumărate. Se folosesc ambele tipuri de condensatoare: atît cele directe, cît şi cele în contracurent. Una din construcţiile condensatorului prin amestec este prezentată în fig. 48. Apa rece se alimentează prin ţeava 2. Sucul secundar (sau aburul de suc) se alimentează prin ţeava 1. Apa se amestecă cu sucul trecînd de pe o poliţă pe alta. Amestecul se scoate prin ţeava 3 cu ajutorul pompei de apă.

Condensatoare superficiale. Construcţia condensatoarelor superficiale nu se deosebeşte prin nimic de cea a schimbătorilor de căldură tubulari. Se folosesc în acele cazuri, cînd în componenţa sucului secundar sînt aburi de alcool sau alţ extragent preţios. În aceste condensatoare are loc mişcarea continuă în contracurent, agentul de răcire se alimentează prin partea inferioară şi se mişcă în sus, pe cînd aburul sucului secundar se alimentează în partea de jos. În plan constructiv condensatoarele superficiale pot fi cu serpentină sau tubulare.

7.2. EVAPORAREA

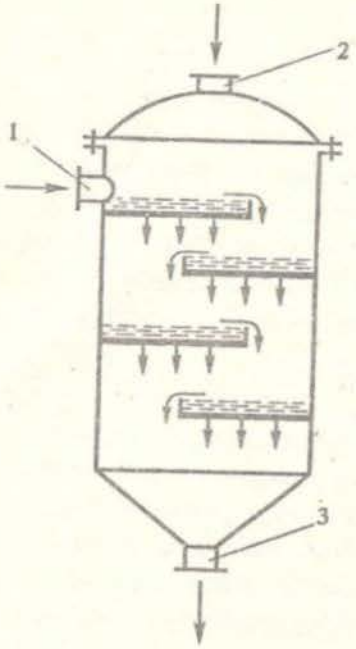


Fig. 48. Condensator prin amestec direct

Evaporarea ca proces tehnologic constă în aceea că prin încălzire o parte oarecare de solvent sau extragent se transformă în vapori şi se elimină din mediul lichid. Fenomenul are loc numai la suprafaţa lichidului, spre deosebire de fierbere, unde trecerea în stare de vapori are loc în toată masa lichidului. Operaţia urmăreşte să aducă o substanţă sub formă de vapori pentru a recupera reziduul, separînd astfel un lichid de un solid. În industria farmaceutică se foloseşte pe larg la producerea extractelor fluide şi dense şi este o operaţie intermediară la producerea extractelor uscate. Condiţiile, în care are loc evaporarea, practic sînt diferite. Astfel lichidul ce se evaporă poate fi curgător sau atît de vîscos, că abia curge. El poate forma depuneri solide pe suprafaţa termică, sau formează spumă, sau are temperatura de fierbere ridicată etc. Aceste condiţii diferite au dus la construcţia diferitelor tipuri de aparate de evaporare. Cea mai simplă este evaporarea într-o patentulă de porţelan, în care lichidul ce se evaporă se află la presiune normală. Patentula de porţelan se foloseşte pentru a înlătura din solvenţi o cantitate relativ mică de apă, bunăoară la producerea siropurilor. În practica farmaceutică, de obicei, se întîlnesc soluţii sau extracte care conţin substanţe termolabile. Dintre ele fac parte, bunăoară, alcaloizii, glicozidele, vitaminele, hormonii, pentru care chiar temperatura de fierbere a apei la presiunea normală este prea ridicată. Descompunerea substanţelor date poate fi preîntîmpinată, dacă evaporarea soluţiilor sau a extractelor se va face la temperatura presiunii scăzute a lichidului de evaporat. Aburii formaţi în patentula de porţelan la evaporare se duc în atmosferă. Dacă însă, în loc de patentula de porţelan deschisă se va folosi una închisă, cu un capac sferic, şi ultimul de unit etanş cu condensatorul, iar cu ajutorul pompei de rarefiat aburul şi aerul amestecat în el, se poate de coborît esenţial temperatura de fierbere a soluţiei sau a extractului.

Cu scopul păstrării substanţelor active, extrase din produsul vegetal, evaporarea extractelor apoase, de obicei, se efectuează la temperatura de circa 45°C. Această temperatură corespunde presiunii reziduale de circa 0,1 kg/cm^2. În unele cazuri evaporarea se face la temperaturi şi mai joase.

Nu numai temperatura duce la descompunerea substanţelor. O mare însemnătate are şi durata evaporării. Dauna temperaturii va fi cu atît mai mare, cu cît durata de acţiune a ei este mai mare. Micşorarea timpului de încălzire se atinge prin folosirea instalaţiilor de înaltă putere. Astfel, avem doi factori care influenţează asupra indicilor calităţii produsului: scăderea temperaturii de evaporare şi mărirea puterii instalaţiilor de evaporare. De aceea, calea ce trebuie de urmat se va lua de fiecare dată aparte. De obicei, întrebarea se hotărăşte pe calea scăderii temperaturii de evaporare, deoarece cheltuielile în cazul dat sînt mai mici decît cheltuielile capitale la instalaţii de înaltă putere.

7.2.1. Evaporarea sub vid

Tipul de instalaţie pentru evaporarea sub vid este alcătuit din următoarele aparate: vaporizatorul, condensatorul, receptorul, rezervorul, pompa cu vid.

Aparate sub vid. În industria farmaceutică sînt răspîndite pe larg două tipuri de vaporizatoare sub vid, care se deosebesc prin metoda de încălzire: a) vaporizatoare în care aburii calzi se află în cămaşă – vaporizatoare sferice; b) vaporizatoare sub vid cu suprafaţa de încălzire sub formă de tuburi – vacuumaparate tubulare.

Vaporizatoare sub vid sferice. Construcţia unui astfel de aparat este demonstrată în fig. 49. Corpul aparatului (10) de formă sferică sau ovală este înzestrat cu o manta de abur (11), iar în partea superioară cu o patentulă (5) unită cu condensatorul. Corpul aparatului demontabil este alcătuit din două părţi, care se unesc între ele cu bordură (9) cu şuruburi. Partea superioară a sferei este înzestrată cu o gură de vizitare (3), care serveşte pentru curăţirea suprafeţei interioare a aparatului, robinetul de aer (6), termometrul (4), vacuummetrul (7) şi două ferestruici de sticlă (8) (una care nu se vede, deoarece este de partea opusă şi se luminează cu un bec electric). Aburii în manta se alimentează prin ştuţul 1, iar condensatul se elimină prin ştuţul 12. Extracţia ce trebuie concentrată se alimentează în aparatul sub vid prin ştuţul 2, cea concentrată, însă curgîndă, se scurge prin ţeava 13. Vapori-

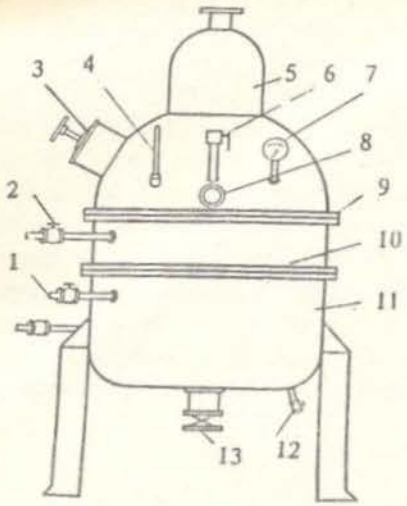


Fig. 49. Vaporizatorul sub vid sferic. Lămurire în text

zatorul se confecţionează din aramă, aluminiu sau oţel emailat. Mantaua din oţel turnat se sudează direct pe corpul cazanului. Pentru obţinerea lichidelor dense se folosesc vacuumaparate cu capace şi patentulă înzestrată cu malaxor, care se răstoarnă.

Aparate sub vid tubulare. În industria farmaceutică sînt răspîndite pe larg aparatele cu tuburi verticale, la care camera de încălzire sau fierbătorul reprezintă un schimbător de căldură. Ele sînt de diferite construcţii. În aceste aparate lichidul ce se evaporă se află de o parte a pereţilor tubulari, iar agentul de căldură (aburii) – de alta. Spuma care se formează se separă continuu de vaporii secundari la ieşirea din aparat. Separarea picăturilor de vapori se efectuează în spaţiul aburilor (cu separatorul). Vacuumaparatele tubulare pot fi cu circulaţia liberă sau forţată a soluţiei, cît şi constructuv peliculare.

Aparatul cu ţeavă de circulaţie centrală şi circulaţia liberă a soluţiei în procesul evaporării este prezentat în fig. 50. În partea inferioară a aparatului este montată camera de încălzire, în formă de tuburi de fierbere verticale cu diametrul 50-75 mm. În centrul ei este sudată o ţeavă de circulaţie (4) cu diametrul cca 500 mm. Aburii se alimentează în spaţiul dintre tuburi şi încălzesc lichidul ce se evaporă, aflat în interiorul lor, care se alimentează prin ştuţ (1). În urma fierberii lichidului în tuburi se formează o emulsie de vapori şi lichid, densitatea căreia este mai mică decît a lichidului ce se încălzeşte. În ţeava de circulaţie de asemenea are loc evaporarea lichidului, însă densitatea acestei emulsii este mai mare decît cea din tuburile de fierbere, ca rezultat în aparat are loc reglarea mişcării lichidului fierbător (în ţeava de circulaţie – de sus în jos, în tuburile subţiri – de jos în sus), adică circulaţie liberă.

Separarea picăturilor de lichid de sucul secundar are loc în captator (), cînd el traversează sistemul de capcane (3), astfel aburul secundar nimereşte în condensator. Soluţia concentrată se scurge în colector prin ştuţ (6).

O întrebuinţare largă are *aparatul de evaporare cu fierbătorul vertical alăturat*, în care se atinge o circulaţie liberă mai intensă a soluţiei ce se evaporă decît în aparatul cu ţeava de circulaţie centrală (fig. 51). Evaporarea lichidului are loc în schimbătorul de căldură tubular (1), care reprezintă un fascicul de ţevi subţiri cu lungimea de pînă la 7 m. Emulsia de vapori şi lichid obţinută în el se aruncă în separator (2), unde aburul secundar se separă de picăturile de lichid şi nimereşte în condensator, iar lichidul se reîntoarce în fierbător prin ţeava de circulaţie (3). Aparatele cu fierbătoare alăturate se deosebesc prin randamentul mare, exploatarea şi reparaţia satisfăcătoare.

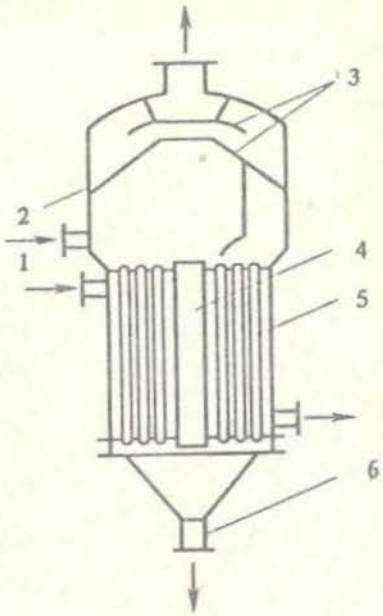


Fig. 50. Schema aparatului cu ţeavă de circulaţie centrală. Lămurire în text

Procesul evaporării poate fi intensificat simţitor în *aparatele cu circulaţia forţată a lichidului ce se evaporă*, care se efectuează cu ajutorul pompelor. Din tuburile fierbătorului soluţia ce se evaporă se aruncă în separator, aici o parte din aburul secundar se separă, iar lichidul parţial se întoarce prin ţeava de circulaţie în linia de aspiraţie a pompei şi se amestecă cu o porţie nouă de soluţie ce se evaporă. Viteza de circulaţie a lichidului în ţevi este de 1,5-3,5 m/s, ce asigură mărirea coeficientului de conductibilitate a căldurii de 3-4 ori, comparativ cu circulaţia liberă, însă aparatele în exploatare sînt mai complicate.

Pentru concentraţia lichidelor termolabile sînt în perspectivă aparatele peliculare. *Aparatul cu vid pelicular cu circulaţie liberă a lichidului ce se evaporă* se deosebeşte prin mărimi mai valoroase ale coeficientului de conductibilitate a căldurii (fig. 52). Camera de încălzire a aparatului reprezintă un fascicul de ţevi(4)cu diametrul mic, cu lungimea de 6-9 m, încălzite din exterior cu aburi. Lichidul ce se evaporă se alimentează în ţevi din partea inferioară prin ştuţul 5 şi se umplu la 1/5 din lungime. Cînd lichidul ce se evaporă fierbe, toată secţiunea interioară a ţevilor este ocupată de bulele de vapori,

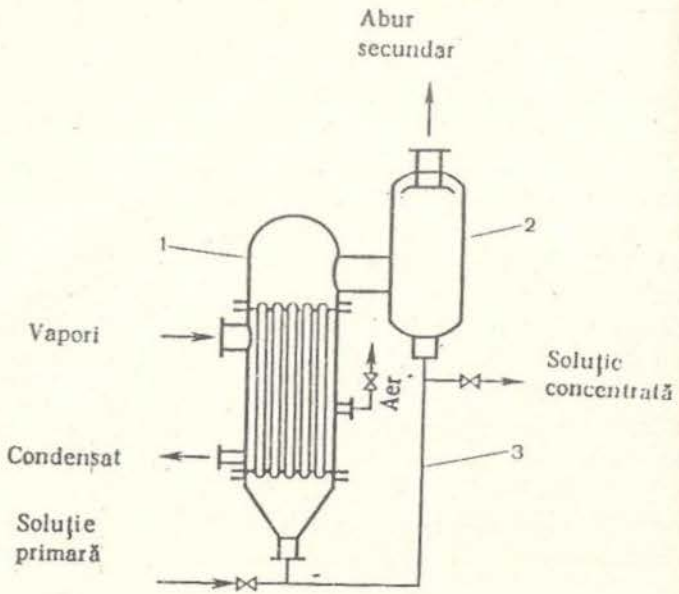


Fig. 51. Schema aparatului de evaporare cu fierbător vertical alăturat. Lămurire în text

care se mişcă în sus cu viteze mari. Lichidul lîngă pereţii ţevilor se află în formă de peliculă subţire, care se antrenează cu vaporii şi se întinde în sus. Evaporarea are loc în peliculă la numai o circulaţie a lichidului prin tuburile fierbătorului. Amestecul din aburul suculent şi picăturile de lichid concentrat nimeresc în separatorul (1) înzestrat cu palete în formă de serpentină (2). Sub acţiunea forţei centripete picăturile de lichid se separă de fluxul de abur secundar şi se colectează pe fundul camerei (3) de unde se scoate din aparat. Aburul suculent, trecînd prin captatorul picăturilor, iese prin partea superioară. Viteza mare de mişcare a lichidului în ţevi (cca 20 m/s) şi evaporarea în strat subţire dau posibilitate de a evapora în atare aparate extracte care conţin substanţe termolabile, cît şi cu saponine, garantînd nedescompunerea componentelor lor.

Evaporarea multiplă. Principiul evaporării multiple constă în aceea că aburul secundar, obţinut în primul aparat sub vid, este îndreptat în calitate de agent termic în al doilea aparat sub vid, iar aburii obţinuţi în el (II) pot fi utilizaţi pentru încălzirea la al treilea aparat ş. a. m. d. Schema unui astfel de aparat în contracurent este prezentată în fig. 53.

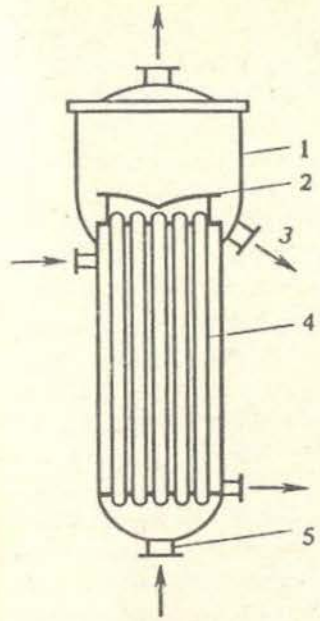


Fig. 52. Schema aparatului de evaporare pelicular. Lămurire în text

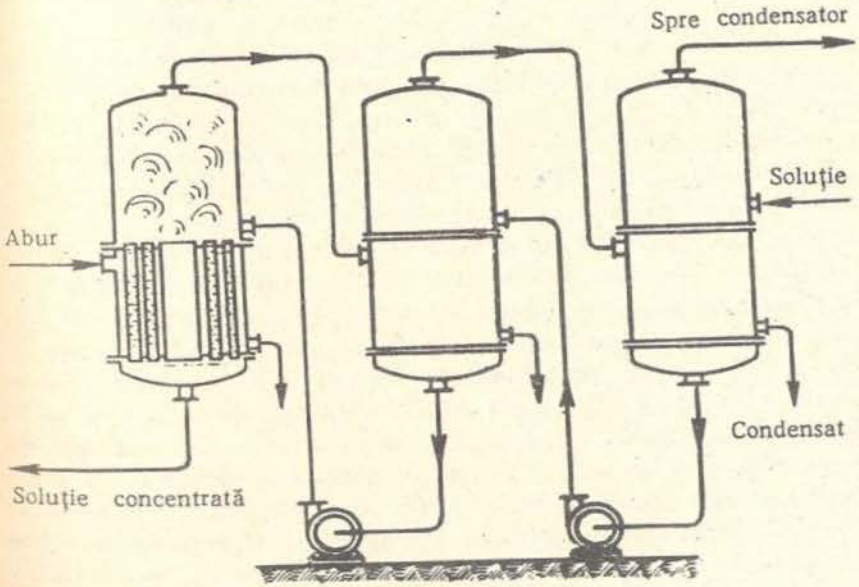


Fig. 53. Schema instalaţiei de evaporare cu efect multiplu şi circulaţie în contracurent

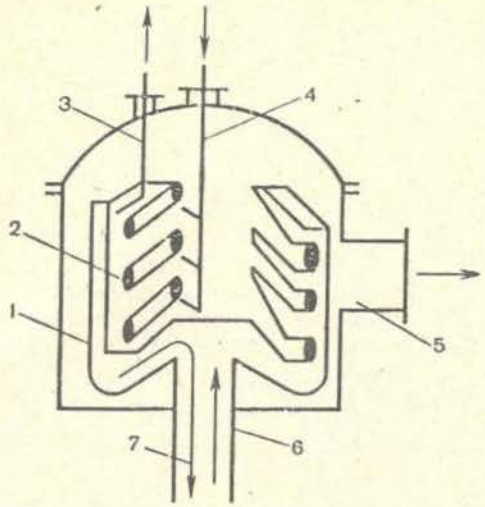


Fig. 54. Schema aparatului Centri-Therm. Lămurire în text

Aparatul sub vid pentru lichide termolabile "Centri-Therm". Procesele tehnologice moderne cer utilaj calitativ, care poate concentra prin evaporare lichide, ce conţin diferiţi compuşi termolabili. Micşorarea pierderilor la evaporare poate fi atinsă prin scurtarea duratei timpului de aflare a lichidului în zona temperaturilor înalte. Instalaţia de evaporare Centri-Therm (fig. 54) a firmei "Alfa Laval" (Suedia) posedă scurtarea timpului acţiunii temperaturilor înalte asupra substanţelor termolabile pînă la o secundă. Principiul acţiunii instalaţiei date se bazează pe legile schimbului indirect de căldură a straturilor subţiri ale lichidului curgător şi separarea lui centrifugă. Schimbătorul de căldură (1) reprezintă un bloc de talere conice (2), tăiate la vîrf, care se rotesc pe un valţ central (6) gol cu o viteză de 500-600 turaţii/min. Lichidul ce se concentrează se alimentează prin ţeava de distribuire (4) pe suprafaţa internă a talerelor rotitoare, formînd sub acţiunea forţei centripete straturi subţiri (nu mai groase de 0,1 mm). Termenul aflării lichidului pe suprafaţa talerelor este de circa o secundă.

Contactul stratului subţire de lichid cu suprafaţa talerelor încălzite duce la fierberea spontană. Aburii nimeresc în coloana centrală, formată de marginile interne ale talerelor, apoi se scot din instalaţie printr-un ştuţ special (5). Concentratul se strînge la periferia talerelor conice şi se scoate prin partea superioară a aparatului prin ţeavă (3). Aburii se alimentează prin valţul gol (6) al cămăşii, care înconjoară blocul talerelor, de acolo nimereşte pe suprafaţa exterioară a talerelor, unde are loc condensarea lui ca rezultat al schimbului de căldură cu lichidul, ce se află pe partea interioară a talerelor. Condensatul format sub acţiunea forţei centripete se aruncă spre periferia talerelor şi se elimină prin orificiile cămăşii, apoi printr-un sistem de canale şi conducte (7) – din aparat. La înlăturarea aburului suculent (secundar) are loc separarea

eficace a picăturilor condensatului, ce micşorează considerabil pierderile substanţelor, în comparaţie cu instalaţiile înzestrate cu separatoare externe.

Viteza de transmisie de căldură la instalaţia Centri-Therm atinge 7 000 kcal/m^2, vîscozitatea dinamică a lichidului ce se prelucrează – 20 000 MPa · s, conţinutul substanţelor uscate după prima condensare (primul ciclu) – 85%.

Întrebuinţarea instalaţiilor Centri-Therm permite de a îmbunătăţi caracterele produsului final în aşa limite, care mai înainte nu puteau fi atinse. În afară de aceasta, folosirea instalaţiei pentru evaporarea preliminară a lichidului, înainte de a fi uscat, permite să se mărească solubilitatea produselor pulverulente din contul micşorării pierderilor legate de descompunerea lor.

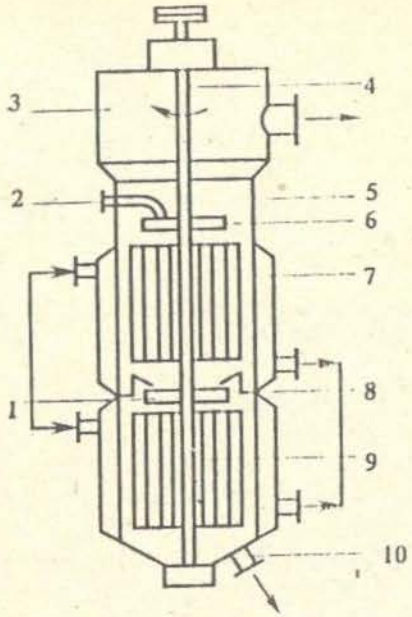


Fig. 55. Schema aparatului cu vid centripet cu rotor gofrat. Lămurire în text

Cu ajutorul instalaţiilor de evaporare Centri-Therm se pot concentra antibioticele, plasma sanguină, fermenţii, gelatina, insulina etc.

Aparatul cu vid centripet rotoro-pelicular cu rotor gofrat este prezentat în fig. 55. În corpul vertical cilindric (5), separat după înălţime în cîteva secţii, cu cămăşi este instalat un ax (4) cu tobe goale (9). Suprafaţa tobelor este gofrată. Pe crestele gofrate în formă de serpentină sînt aranjate nişte găuri (orificii) pentru înlăturarea lichidului ce se evaporă pe suprafaţa de încălzire, iar în fundul gofrat – orificii pentru trecerea aburului secundar. Între tobe se află un colector inelar (8) cu jgheaburi. Lichidul ce se evaporă nimereşte prin ştuţ (2) în golul inelului de distribuire (6), de unde sub acţiunea forţei centrifuge se aruncă pe suprafaţa interioară a tobei gofrate şi se repartizează sub formă de jet. Ajungînd la orificiile din gofre, se aruncă prin ele pe suprafaţa de încălzire (7) şi formează astfel o peliculă ascendentă, care se tulbură continuu cu jeturile lichidului. Datorită repartizării orificiilor în gofre, conform formei şurubului, are loc o irigare uniformă a suprafeţei corpului pe

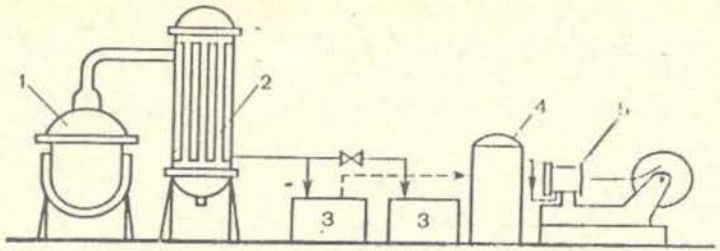


Fig. 56. Schema instalaţiei de evaporare sub vid cu condensator de suprafaţă: 1 — evaporator sub vid; 2 — condensator de suprafaţă; 3 — colector; 4 — rezervor; 5 — pompă cu vid

toată înălţimea corespunzătoare a tobei. O parte de lichid se evaporă pe suprafaţa de încălzire a primei secţii, iar partea neevaporată de pe pereţii corpului nimereşte în colectorul inelar, de unde prin jgheaburi nimereşte pe inelul de repartizare (1) al secţiei inferioare, unde procesul se repetă. Lichidul ce se evaporă (gradul optim de concentrare 5 : 1) se înlătură din aparat prin ştuţ (10). Aburul secundar se ridică în sus prin interspaţiul dintre corp şi tobe, cît şi prin orificiile în tobe şi după trecerea separatului prin camera de separare (9) se îndreaptă în condensator. Timpul contactului lichidului ce se evaporă cu suprafaţa de încălzire (ea poate fi de la 0,8 pînă la 40 m) alcătuieşte cîteva secunde, prin aceasta suprafaţa se purifică continuu cu un jet, aruncat din rotor. Contactul nemijlocit al elementelor rotorului cu suprafaţa de încălzire lipseşte (distanţa dintre ele comparabil nu e mare), ca rezultat se exclude murdărirea produsului evaporat cu particule mecanice.

Pentru evaporarea maselor vîscoase şi a pastelor se folosesc pe larg aparate rotor directe, pe axul cărora sînt fixate cuţite de răzuire, care curăţă stratul subţire de pulbere uscată sau pastă.

În fig. 56 este prezentată schema instalaţiei de evaporare sub vid, alcătuită din toate elementele, deoarece aburul suculent conţine vapori de solvent costisitor. Cu acest scop se instalează un condensator superficial, care poate fi tubular sau în formă de serpentină, direct ori în contracurent. Rarefierea se face cu ajutorul pompei de ulei.

Colectorul reprezintă un vas cilindric, pereţii căruia sînt calculaţi pentru vidul creat. De obicei în instalaţie se află două colectoare, unul dintre care se află în funcţie, al doilea se descarcă. Aceasta se face prin închiderea robinetelor. Între colectoare şi pompa sub vid se instalează un vas de protecţie (rezervor), care nu permite condensatului să nimerească în colector. Ca de obicei rezervorul are un rol de tampon, care reglează lucrul lent al instalaţiei.

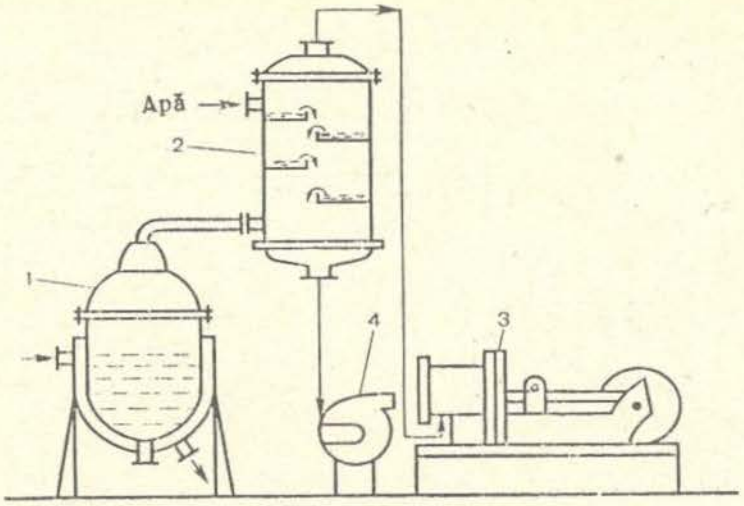


Fig. 57. Schema instalaţiei de evaporare sub vid cu condensator prin amestec în contracurent: 1 — aparat cu vid; 2 — condensator; 3 — pompă cu ulei; 4 — pompă cu apă

Schema instalaţiei pentru evaporarea extractelor apoase. În fig. 57 este prezentată schema instalaţiei sub vid pentru evaporarea extractelor apoase cu condensator prin amestec în contracurent. În cazul dat sînt necesare două pompe: una — pentru evacuarea gazelor (pompă cu ulei sub vid), alta — cu apă.

7.2.2. Fenomene secundare la evaporare

Formarea spumei. Unele extracte, îndeosebi cele ce conţin saponine, la evaporare sub vid produc atîta spumă, încît apare pericolul de detaşare a lichidului în condensator. Există cîteva măsuri practice, pentru a înlătura spuma sau măcar a o micşora. Mai întîi de toate, spaţiul pentru aburi trebuie să fie mai mare decît cel al lichidului, pentru ca spuma să aibă posibilitate să se ridice în sus; aceasta duce la unirea bulelor în aparatele tubulare. Amestecului de spumă şi lichid i se măreşte viteza, încît fiind aruncată pe suprafaţa de reflectare spuma se sparge prin lovire.

Mai puţină spumă se formează lucrînd cu aparate înzestrate cu malaxor, care este cufundat aproape complet în spumă. Există şi alte metode de micşo-

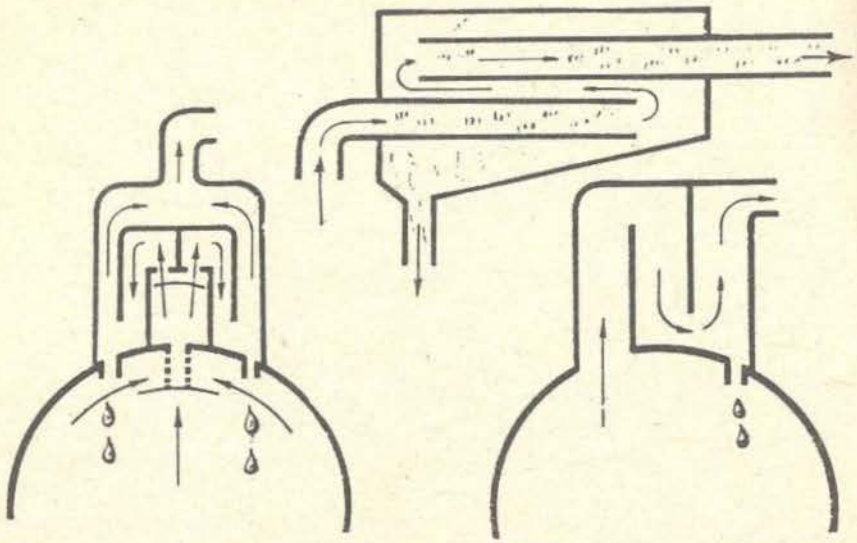


Fig. 58. Captatori de spumă şi picături

rare a spumei, bazate pe aceea că din cînd în cînd în evaporator se introduce aer prin robinetul de aer; din cauza diferenţei de presiune spuma se stinge. Formarea spumei de asemenea se micşorează la filtrarea riguroasă a extractului înainte de evaporare.

Transportarea picăturilor. La evaporare poate avea loc pierderea de lichid la transportarea picăturilor, ce apar din cauza spumei sau a vitezei mari a aburului, care mecanic antrenează cu sine picăturile de lichid. Transportarea picăturilor se poate scădea, micşorînd viteza aburului într-atît, încît viteza de cădere a picăturilor lichidului, antrenat în camera cu abur, va fi mai mare decît viteza aburilor. În afară de aceasta, se folosesc nişte captatoare speciale (fig. 58) pentru picături şi de asemenea pentru lichidul transportat.

Captatoarele se montează între evaporatoare şi condensatoare. Există un şir de construcţii de captatoare. Bunăoară, în unele din ele aburii şi picăturile antrenate cu el parcurg o cale în formă de zigzag.

Incrustarea (formarea crustei). La concentrarea unor extracte apar greutăţi ca rezultat al coagulării substanţelor, care se depun pe suprafaţa de încălzire în formă de crustă. Crusta micşorează productivitatea aparatului, diminuînd astfel cedarea de căldură. Evaporarea trebuie efectuată astfel, încît să se formeze cît mai puţină crustă. În aparatele tubulare uneori efectul se

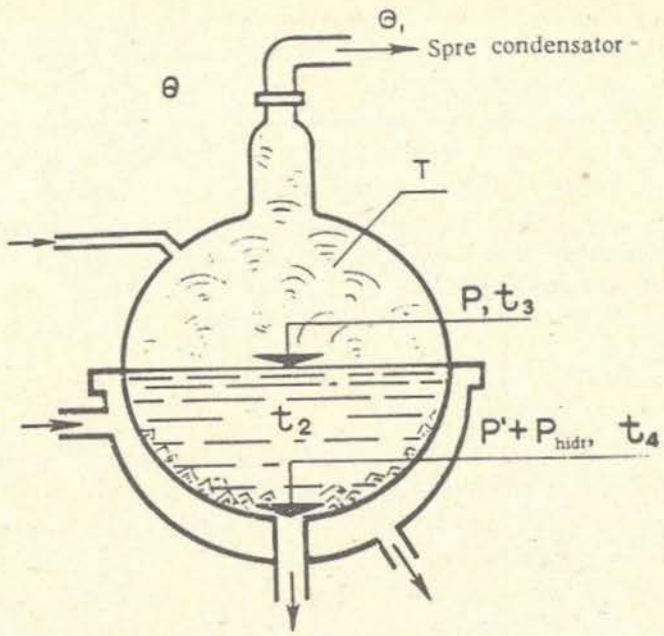


Fig. 59. Demonstrarea fenomenelor secundare la evaporare

atinge prin sporirea circulaţiei, în cele sferice – cu ajutorul malaxoarelor cufundate în lichid. Cînd procesul s-a terminat, aparatul trebuie curăţit de fiecare dată de crustă. Pentru înlăturarea ei se folosesc diferite metode (mecanice şi chimice). În afară de aceasta, evaporarea este însoţită de pierderi de căldură din contul: depresiunilor de temperatură, hidrostatică şi hidraulică.

Depresiunea de temperatură este diferenţa dintre temperatura de fierbere a soluţiei şi temperatura aburului (sau temperatura de fierbere a solventului). Mărimea ei depinde de natura solventului, substanţa dizolvată în el, concentraţia soluţiei şi presiunea la care are loc fierberea. Depresiunea de temperatură atinge uneori mărimea de 5-8°C. Formula este următoarea: $\Delta' = t_2 - t_1$. În fig. 59 sînt prezentate fenomenele secundare la evaporare.

Depresiunea hidrostatică este legată cu fenomenul hidrostatic, adică o dată cu ridicarea temperaturii de fierbere a lichidului, ca rezultat al măririi presiunii hidrostatice a coloanei de lichid, poate atinge mărimea de 1-3°C. Formula: $\Delta'' = t_4 - t_3$.

Depresiunea hidraulică este legată de micşorarea temperaturii la 1,5–2°C şi căderea presiunii la transportarea aburului prin conductă din pricina fricţiei (o rezistenţă oarecare hidraulică). Formula: $\Delta''' = Q - Q_1$.

Din cele spuse, e clar că, depresiunea totală reprezintă suma depresiunilor $\Delta = \Delta' + \Delta'' + \Delta'''$, iar temperatura soluţiei, luînd în consideraţie pierderile de căldură, va fi: $t = T + \Delta$. În formule sînt însemnate temperaturile de fierbere: t_1 – a solventului; t_2 – a soluţiei; t_3 – în straturile superioare; t_4 – în straturile inferioare; T – a aburului secundar; Q – la începutul conductei; Q_1 – la intrarea în condensator.

7.3. USCAREA

Uscarea este o operaţie care constă în eliminarea apei sau a altui lichid dintr-un material în care acesta este menţinut prin adeziune superficială sau capilaritate. De obicei, se cere eliminarea apei dintr-un material. Produsul final obţinut în urma uscării este substanţa solidă.

Aparatul în care se efectuează uscarea se numeşte uscător, iar strîns în ansamblu cu toate aparatele auxiliare – instalaţie de uscare. În dependenţă de starea de agregare a substanţei care urmează a fi uscată, uscătoarele se împart în cele de contact şi aeriene. În primul caz substanţa este situată direct pe suprafaţa de căldură; în al doilea – uscarea se face de un curent de gaz – agent de căldură, care deseori este aerul.

Uscarea substanţelor solide. Substanţele solide sînt la fel de sensibile la acţiunea temperaturii înalte ca şi cele lichide. De exemplu, plantele medicinale îşi pierd o parte din substanţele active utile. În cazul cînd organele animaliere sînt uscate incorect, hormonii şi fermenţii se inactivează. Schimbări în componenţă pot avea loc în urma uscării substanţelor chimico-farmaceutice la pregătirea lor pentru comprimare (deshidratare, topire, aglutinare). Deci, temperatura şi viteza de uscare sînt factorii principali, care acţionează asupra calităţii substanţelor ce se usucă. Uscarea substanţelor solide este efectuată atît în uscătoriile de contact, cît şi în cele de aer.

7.3.1. Bazele teoretice ale uscării

Procesul de uscare a substanţelor medicamentoase solide în mare măsură depinde de caracterul legăturilor dintre umiditate şi material.

7.3.1.1. Formele şi tipurile umidităţii

Clasînd formele şi tipurile legăturii dintre umiditate şi substanţă, se ţine cont de caracterul fizic al legăturii, care denotă calitatea, şi de energia de legătură, care oglindeşte semnul cantitativ.

Prin energia de legătură se subînţelege acea energie, care trebuie consumată în condiţii constante de temperatură şi conţinut de umiditate pentru a rupe un mol de apă de la materie. Prin conţinut de umiditate se subînţelege raportul dintre umiditatea materiei faţă de substanţa absolut uscată şi se exprimă prin: kg umiditate/kg material. Pentru apă energia de legătură este egală cu zero.

Deosebim următoarele forme şi tipuri de legături între umiditate şi materie: 1) legătura chimică, caracteristică pentru umiditatea hidrată sau cristalină; această umiditate la uscare nu este cedată; 2) legătura fizico-chimică, caracteristică pentru toate tipurile de umiditate intracelulară: a) absorbtivă – legată; b) reţinută osmotic (umiditatea gonflării); c) umiditatea de structură; 3) legătura fizico-mecanică, care cuprinde umiditatea macrocapilarelor ($r > 10^{-5}$ cm) şi umiditatea microcapilarelor ($r < 10^{-5}$ cm).

La baza împărţirii capilarelor în macro- şi microcapilare stă comparaţia distanţei mişcării libere a moleculei de vapori şi raza capilarului. Energia legăturii fizico-mecanice este egală cu zero (aceasta e umiditatea liberă), forma chimică se deosebeşte printr-o mărire spontană a energiei de legătură.

Independent de caracterul legăturii, umiditatea strîns legată cu materialul se numeşte *higroscopică*. Această umiditate nu poate fi eliminată complet din substanţă prin uscare. Umiditatea, eliminată din substanţă prin uscare, se numeşte *umiditate liberă*. Mărind considerabil temperatura aerului şi coborînd umiditatea lui relativă, se poate de eliminat încă o parte oarecare de umiditate higroscopică. Această umiditate se numeşte *umiditate legată*.

Uscînd substanţele solide, de obicei, se elimină umiditatea capilară şi intracelulară. Umiditatea capilară umple numeroasele macro- şi microcapilare, ce pătrund produsul vegetal sau corpurile solide granulate. Umiditatea intracelulară se întîlneşte la uscarea materiei prime endocrine şi a plantelor medicinale proaspete.

7.3.1.2. Mecanismul uscării

Mecanismul uscării corpurilor capilaroporoase se determină de legităţile transferării de masă în interiorul corpurilor şi la interfaţa dintre fazele

solidă şi gazoasă. Mecanismul transferării de masă în interiorul corpurilor se determină prin forma de legătură dintre umiditate şi material: de structura corpului capilaroporos şi regimul uscării. În interiorul corpurilor capilaro-poroase la uscare se produc următoarele tipuri de transferare a umidităţii: difuziunea lichidului; difuziunea aburului; transferarea moleculară şi prin convecţie a lichidului şi a aburului presat la ridicarea temperaturii; efuziunea (scurgerea moleculară) aburului în microcapilare ($r < 10^{-5}$ cm). Prin efuziune se subînţelege o mişcare îndreptată, dar nu haotică (ca la difuziune) a moleculelor de abur. Particularitatea ei constă în transferarea substanţelor din locurile mai reci în cele mai calde. Efuziunea are loc anume în microcapilare, atunci cînd lungimea mişcării libere a moleculei de abur este comparabilă faţă de capilar; alunecarea caldă a vaporilor în macrocapilare ($r > 10^{-5}$ cm), care apare la decăderea de temperatură faţă de lungimea peretelui capilarului şi se lămureşte prin aceea că la suprafaţa pereţilor capilarelor aerul umed se mişcă nu contra curentului termic, ci pe centrul capilarului – în direcţia curentului termic.

Manifestarea tipurilor descrise mai sus de transferare a umidităţii la uscare depinde de regimul procesului şi de proprietăţile materialului ce se usucă.

La interfaţă şi în apropierea corpului solid în condiţii relativ simple de uscare ($t < 100°C$) mecanismul de transferare a maselor rămîne îndeosebi molecular. O dată cu depărtarea de la suprafaţa corpului creşte fracţia transferării prin convecţie a masei şi în centrul torentului predomină mecanismul dat.

7.3.1.3. Cinetica uscării

Uscarea, la fel ca şi alte procese de transferare a maselor, se exprimă prin relaţia de transferare a maselor, care uneşte difuziunea moleculară cu cea prin convecţie:

$$W = KF(P_m - P_a),$$

unde W – cantitatea de umiditate evaporată; K – coeficientul de transferare a maselor; F – suprafaţa interfacială; P_m – presiunea aburilor la suprafaţa materialului; P_a – presiunea parţială a aburului în aer.

Forţa motrice a procesului de uscare este diferenţa de presiune a aburilor la suprafaţa materialului şi presiunea parţială în aer, deci $P_m - P_a$. Cu cît este mai mare această diferenţă, cu atît mai intens decurge vaporizarea umidităţii. Cînd $P_m - P_a = 0$, procesul se echilibrează. În aşa stare umiditatea devine constantă şi uscarea se opreşte. Viteza de uscare U se determină prin raportul dintre cantitatea de umiditate W, vaporizată de pe o unitate de suprafaţă F de uscare într-o unitate de timp τ:

$$U = \frac{W}{F \cdot \tau} \text{ kg/m}^2\text{s}.$$

Eliminarea umidităţii are loc pe contul vaporizării ei de pe suprafaţă (difuziunea externă). În locul umidităţii evaporate, sub acţiunea forţelor capilare, spre suprafaţă se îndreaptă umiditatea din straturile interne ale materialului (difuziunea internă). Mai întîi se evaporă umiditatea de la suprafaţă care uşor se substituie cu cea din interior. În această perioadă substanţa care se usucă este acoperită cu un film umed şi procesul de evaporare superficială poate fi comparat cu evaporarea simplă de pe oglinda lichidului.

Pe măsură ce umiditatea în materie se micşorează, suprafaţa ei treptat se va elibera de filmul lichidului, dezgolindu-se în cazul dat de pe suprafaţă se va evapora numai acea umiditate, care se aduce din interior la suprafaţă prin capilare pe baza forţelor difuziunii interne.

Pe măsura evaporării, umiditatea tot mai greu pătrunde la suprafaţă. În acest timp asupra vitezei de difuziune, adică vitezei de uscare, încep să acţioneze proprietăţile naturale ale materialului şi capacitatea lui de a reţine umiditatea. Mai departe are loc încălzirea stratului superior al materialului. Din această cauză o parte de umiditate se volatilizează în capilare, neajungînd la suprafaţă. În acest moment proprietatea materialului de a reţine umiditatea se manifestă puternic. Căderea continuă a vitezei de uscare durează pînă la starea de echilibru al conţinutului de umiditate în material.

Procesul uscării poate fi reprezentat în formă de curbă, dusă pe diagrama cu coordonatele: viteza de uscare – umiditatea (fig. 60).

Din diagramă se vede că curba uscării are cîteva segmente. Segmentul AB corespunde perioadei de încălzire a materialului, este de scurtă durată şi se caracterizează prin starea instabilă a procesului. Viteza de uscare creşte şi spre sfîrşitul perioadei de încălzire atinge o mărime maximală, umiditatea absolută – W_a – se micşorează puţin. Segmentul BK_1 este o linie dreaptă, paralelă la linia absciselor, care corespunde perioadei vitezei de uscare constante (perioada difuziunii externe). În această perioadă de uscare

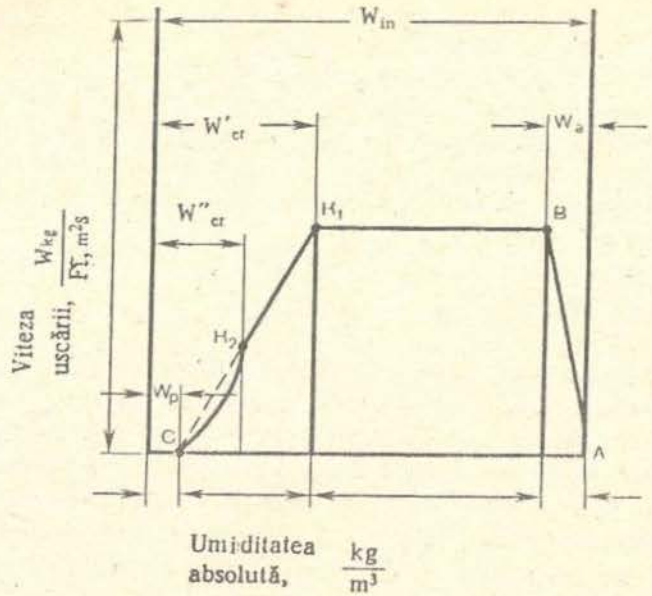


Fig. 60. Diagrama procesului uscării. Lămurire în text

difuziunea internă este atît de intensă, încît asigură o cantitate suficientă de umiditate la suprafaţă. De aceea în cazul stabilit al stării aerului înconjurător şi al temperaturii constante de uscare, cantitatea de aburi, înlăturată de pe o suprafaţă de evaporare constantă, va fi una şi aceeaşi. Punctul K_1 este punctul iniţial al perioadei de *cădere a vitezei de uscare*, altfel vorbind, punctul critic al procesului de uscare, iar umiditatea – W'_{cr} – primară critică. În această perioadă viteza de uscare depinde completamente de viteza de difuziune a umidităţii interne. La început viteza difuziunii interne cade mai mult sau mai puţin uniform, de aceea şi viteza de uscare în perioada dată se micşorează uniform K_1K_2 (scăderea uniformă a vitezei de uscare). Segmentul K_1C la început se prezintă prin linie dreaptă. La sfîrşit se transformă în curba K_2C, care caracterizează scăderea neuniformă a vitezei de uscare, ce, după cum a fost menţionat mai sus, corespunde procesului evaporării mai adînci, cînd umiditatea se evaporă în capilare. Punctul K_2 – al doilea punct critic, cu umiditatea W''_{cr}.

Sfîrşitul uscării (conţinutul de umiditate constant) pe curbă este redat prin punctul C – umiditatea echilibrată W_p. Trebuie de menţionat că la început la suprafaţa evaporării se aduce umiditatea capilarelor ca fiind mai liberă. Pereţii celulelor sînt penetrabili pentru apă şi aburi.

Durata procesului de uscare, de aici şi a productivităţii lui, depinde de viteza de uscare. Viteza de uscare este funcţia unui şir de factori. Principalii dintre ei sînt: particularităţile naturale ale materialului de uscat – structura sa, caracterul legăturii cu apa, componenţa chimică etc., suprafaţa totală a materialului de uscat, care depinde de mărimea fragmentelor, grosimea stratului: cu cît va fi mai mare suprafaţa materialului, cu atît mai repede va avea loc uscarea; cantitatea de umiditate necesară de înlăturat; umiditatea şi temperatura aerului: cu cît mai mare va fi temperatura aerului şi mai mică umiditatea lui relativă, cu atît mai spornic are loc uscarea; viteza de schimb a agentului termic: cu cît mai intens are loc mişcarea aerului cald în uscătorie, cu atît mai intens se va produce schimbul de căldură dintre aer şi substanţă; amestecarea intensă a materialului: cu cît mai bine se amestecă materialul, cu atît e mai activă suprafaţa de evaporare şi deci mai spornic are loc uscarea.

Agentul de căldură, aerul cald, reprezintă un amestec de aer uscat şi aburi. Aducînd cu sine căldură, aerul o cedează substanţei umede. Totodată, în aer trec vaporii eliberaţi din substanţa ce se usucă. Însă proprietatea lor de a se satura cu vapori este limitată de mărimi determinate de temperatura şi presiunea concrete. După limitele saturării aburii cad din aer în formă de ceaţă, ce duce la umectarea substanţei. Capacitatea aerului de a usca materialul se determină prin parametrii următori: umiditatea absolută şi relativă, conţinutul de umiditate şi conţinutul de căldură a aerului umed.

Umiditatea absolută a aerului se numeşte masa de vapori în kg dintr-un metru cub (1 m^3) de aer umed.

Umiditatea relativă a aerului se numeşte raportul dintre umiditatea absolută şi cantitatea de aburi maximală care poate fi în 1 m^3 de aer la aceeaşi temperatură şi presiune. Umiditatea relativă caracterizează gradul de saturare a aerului cu umiditate.

Conţinutul de umiditate (entalpia) (x) a aerului se numeşte cantitatea de aburi în kilograme, aflată într-un kg de aer uscat. Entalpia caracterizează componenţa relativă în greutate a aerului umed.

Conţinutul de căldură a aerului umed (j) reprezintă suma conţinutului de căldură al aerului uscat şi al aburului aflat în aer.

Însemnînd prin: ρ_a – densitatea relativă a aburului aflat în aerul umed nesaturat, exprimat în kg/m^3; ρ_s – densitatea relativă a aburului în aerul saturat, exprimat în kg/m^3; P_a – presiunea parţială a aburului practic aflat în aerul umed, exprimat în N/m^2; P_s – presiunea parţială a aburului aflat în aerul saturat, exprimat în N/m^2; G_a – masa aburului în aerul umed; G_{au} – masa aerului uscat în acelaşi volum; M_a şi M_{au} – mărimile maselor moleculare ale

aburului şi ale aerului uscat; P – presiunea totală a aerului umed, N/m^2, se pot alcătui următoarele relaţii.

1) Pentru umiditatea relativă a aerului:

$$G = \frac{\rho_a}{\rho_s} = \frac{P_a}{P_s} \text{ N/m}^2,$$

deci, umiditatea relativă se determină prin raportul densităţilor sau, deoarece densitatea aerului este proporţională presiunii lui parţiale în amestec, ca raportul dintre presiunea parţială a aburului, aflat în aer, faţă de presiunea aburului saturat aflat la temperatura dată.

2) Pentru conţinutul de căldură a aerului:

$$X = \frac{G_a}{G_{au}} = \frac{M_a}{M_{au}} = \frac{P_a}{P - P_a}.$$

Din relaţia umidităţii relative reiese:

$$P_a = G \cdot P_s.$$

Înlocuind mărimea P_a şi mărimile maselor moleculare, obţinem următoarea relaţie a conţinutului de umiditate a aerului faţă de umiditatea lui relativă:

$$X = 0{,}622 \frac{G \cdot P_s}{P - G \cdot P_s} \text{ kg abur/kg aer uscat,}$$

unde 0,622 reprezintă rezultatul raportului dintre 29, 27 (valoarea constantei aerului uscat) şi 46,06 (valoarea constantei aburului).

3) Pentru conţinutul de căldură a aerului umed:

$$j = 1000\,t + 1970\,tx + 2493 \cdot 10^3 x, \text{ J/kg aer uscat,}$$

unde t – temperatura aerului umed în °C; x – conţinutul de umiditate în kg umiditate/kg aer uscat; 1000 – căldura specifică a aerului uscat; 1970 – căldura specifică a aburului; $2493 \cdot 10^3$ – căldura latentă de vaporizare la 0°C. Dacă unitatea de căldură este primită 1 kilocalorie, formula dată se exprimă:

$$j = 0{,}24\,t + 0{,}46\,x + 595\,x \text{ kcal/kg aer uscat,}$$

unde t – temperatura aerului uscat în °C; 0,24 kcal/kg °C – căldura specifică

a aburului; x – conţinutul de umiditate în kg umiditate/kg aer uscat; 595 kcal/kg – căldura latentă de vaporizare la °C.

Parametrul G caracterizează capacitatea aerului de a absorbi apa, vaporizată din substanţa umedă, adică capacitatea aerului de a transporta vaporii din uscător. Este absolut clar că trebuie de tins spre aceea, ca mărimea G să fie minimală la intrarea aerului în uscător şi maximală la ieşirea lui din el. Însă pentru a evita condensarea aburului, şi deci umectarea din nou a substanţei uscate mărimea G nu trebuie să fie aproape de unitate. Temperatura, la care aerul la starea dată răcindu-se cu conţinutul constant de umiditate devine saturat, se numeşte *punct de rouă*. La temperatura punctului de rouă răcirea de mai departe a aerului umed duce la căderea din el a umidităţii, ce practic se poate observa – roua se acumulează pe obiectele reci. Prin parametrul j se caracterizează cantitatea de căldură, transportată de aer, care se consumă la încălzirea substanţei şi la vaporizarea umidităţii aflate în ea. Parametrul x este cel de bază la calcularea construcţiei uscătoriei.

7.3.2. Uscător sub vid. Dulapul de uscare

Cel mai simplu uscător cu aer este dulapul de uscare. Uscarea în asemenea dulapuri are loc neuniform. În timp ce pe poliţa inferioară substanţa este uscată, pe cea superioară ea este încă umedă. Uscînd materia pe poliţa superioară, prin aceasta vom supraîncălzi pe cea de pe poliţa inferioară. De aceea este nevoie ca grătarul cu substanţe din cînd în cînd să fie schimbat cu locul.

Mai raţionale sînt uscătoriile cu circulaţia aerului-agent termic forţat, bunăoară dulapul de uscare cu mai multe camere (fig. 61). În dulap sînt montate două suporturi (2) cu o serie de grătare schimbătoare (4). Caloriferele (1, 7) sînt instalate la pereţii colaterali vertical în interiorul dulapului. Aerul în uscătorie se suflă cu ajutorul ventilatorului (5). Trecînd prin calorifer (1), el trece de-a lungul şirului de poliţe superioare, separate de cele de mai jos cu un perete despărţitor (3). Ajungînd la peretele opus, aerul se încălzeşte la caloriferul 7 şi se întoarce spre caloriferul 1 prin camera de mai jos, separată de peretele despărţitor (3). După ce a fost încălzit, curentul de aer se îndreaptă spre caloriferul 7 de-a lungul camerei următoare ş. a. m. d., pînă va atinge camera inferioară. De aici aerul saturat cu aburi se scoate afară cu ajutorul cuvei prin partea dreaptă a dulapului. Cu ajutorul şuberului (6) o parte de aer umed, însă cald, se poate de amestecat cu aer proaspăt.

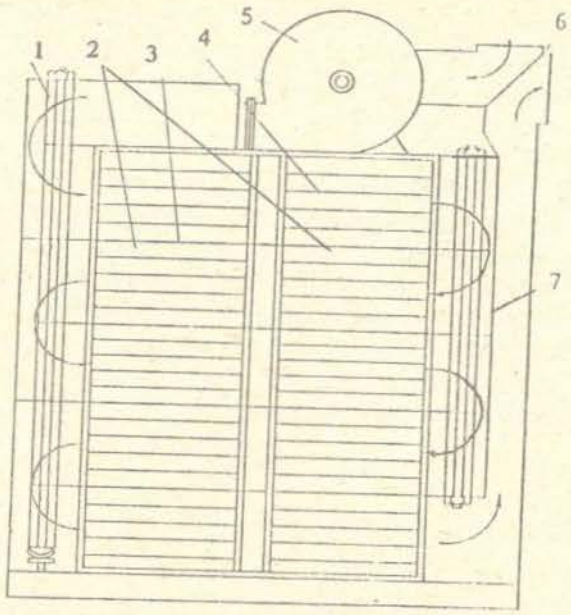


Fig. 61. Dulapul de uscare cu multe camere. Lămurire în text

7.3.2.1. Uscătorie cu bandă rulantă

Reprezintă o bandă infinită din rețea metalică, care se mișcă în interiorul camerei. Aceste uscătorii pot fi directe sau cu contracurent. În uscătoriile cu curent direct uscarea are loc pe loturile începătoare ale bandei. Mai departe materialul aproape uscat vine în contact numai cu aer umed și rece, ce exclude supraîncălzirea materialului. În uscătoriile cu contracurent aerul proaspăt se întîlnește cu materialul uscat de acum, apoi se mișcă spre materialul umed și în stare umedă și rece întîlnește material complet umed. Prin aceasta se atinge o saturație a aerului mai mare și o utilizare maximală a căldurii. Materia uscată are o umiditate mai mică decît cea de la curentul direct. Neajunsul uscătoriei constă în supraîncălzirea posibilă a materialului.

Uscătoriile cu bandă pot fi cu unul sau mai multe etaje. În cele cu un etaj materialul stă nemișcat, ceea ce înrăutățește uscarea. În uscătoriile cu multe etaje (fig. 62) materialul se răstoarnă de pe o bandă pe alta, amestecîndu-se bine. Lungimea unei astfel de uscătorii este cu mult mai mică.

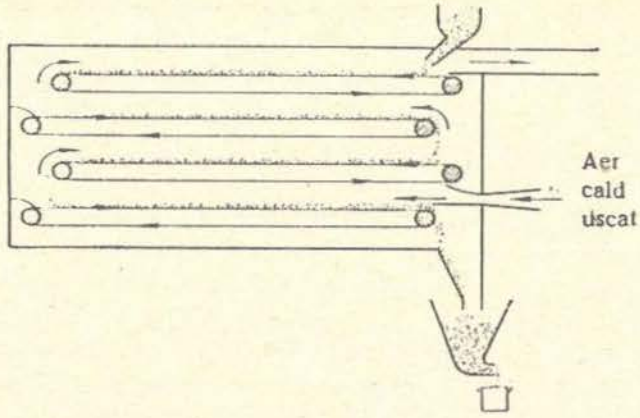


Fig. 62. Schema uscătoriei cu bandă în multe etaje

Pentru uscarea produsului vegetal în industria farmaceutică se întrebuințează pe larg uscătoriile cu cinci benzi SPK-30 și SPK-45.

Ele sînt alcătuite din 5 rețele în formă de bandă rulantă, întinse pe tablă. Între despărțiturile transportorului sînt montate baterii de calorifere. Lățimea bandei la SPK-30 este de 1,25 m, lungimea de circa 5 m, suprafața totală de lucru a rețelei 30 m^2 (la SPK-45 suprafața totală este de 45 m^2). Produsul de pe transportorul de alimentare nimerește pe transportorul superior. El se mișcă cu viteza de 0,2 m/min. Produsul se descarcă de pe o bandă pe alta cu ajutorul dispozitivelor speciale de îndreptare; pentru amestecarea produsului vegetal se montează un răvășitor. Aerul trece de jos în sus prin toate zonele, încălzindu-se de 5 ori în calorifere. Aburul sub presiunea de 3-5 atmosfere se alimentează paralel în primul și al doilea calorifere; din al doilea el consecutiv trece prin al treilea, al patrulea și al cincilea calorifere. Condensatul se scoate de la primul calorifer (pe prima bandă a fost produsul vegetal cel mai umed și,deci, s-a consumat mai multă căldură) și al cincilea. Aerul se aspiră din uscătorie cu ventilatorul axial.

7.3.2.2. Uscătorii cu aeroerupție

Uscarea substanțelor solide în strat fierbînd (pseudolichefiat) se numește aeroerupție. Prin astfel de uscare are loc egalarea rapidă a temperaturii sub-

stanţelor solide şi a agentului termic, atingîndu-se un schimb intens de căldură între fazele solidă şi gazoasă, iar ca rezultat uscarea se termină în timp de cîteva minute. În calitate de agent termic la uscarea substanţelor în strat fierbînd se folosesc gazele de ardere şi aerul. Schema principală a uscării în strat fierbînd este arătată în fig. 63.

În camera de amestec (2) gazele fumante se amestecă cu aerul suflat de ventilator (1) şi nimeresc în partea inferioară a uscătoriei, care reprezintă un cilindru sau o cameră de uscare dreptunghiulară (4) cu grătar de separare (3). Materialul ce se usucă se alimentează cu transportorul elicoidal (5) în partea superioară a camerei (4) şi formează un strat fierbînd în curentul de gaze care trec prin orificiile grătarului (3). Materialul uscat se descarcă prin prag (7) în colector (8). Particulele solide, antrenate cu curentul agentului termic, se separă în ciclon (6). Uscătoria cu aeroerupţie nu poate fi folosită la uscarea materialelor care nu se supun pseudolichefierii şi a celor care uşor se macină, deoarece în cazul dat se măreşte spontan antrenarea particulelor solide.

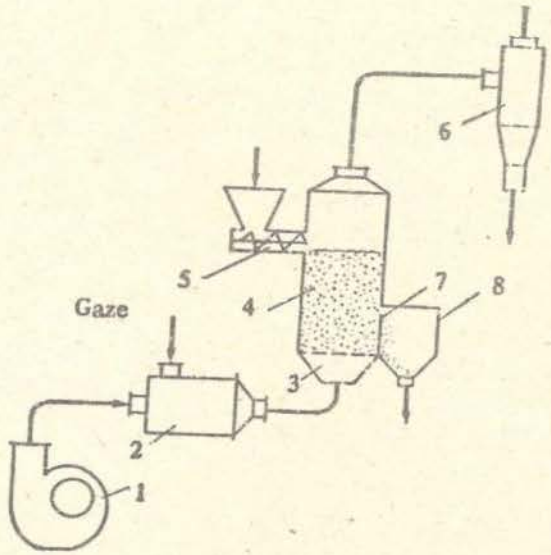


Fig. 63. Uscătorie cu aeroerupţie. Lămurire în text

7.3.2.3. Uscarea cu ajutorul radiaţiei infraroşii

Razele infraroşii sînt invizibile şi au lungimea de undă de la 0,76 pînă la 400 μm. Ele se află alături de partea vizibilă a spectrului roşu şi împlinesc sectorul dintre el şi undele radioului cele mai scurte. Radiaţia infraroşie de căldură contribuie la o înlăturare mai intensă a umidităţii şi în cazul dat are unele priorităţi faţă de uscarea simplă. În afară de aceasta, uscătoriile cu radiaţie infraroşie sînt mai compacte. Uscătoria cu radiaţie infraroşie a găsit o largă răspîndire la uscarea granulatului.

7.3.2.4. Uscarea cu curenţi de înaltă frecvenţă

Uscarea cu curenţi de înaltă frecvenţă sau cu încălzitor dielectric în timpul de faţă se întrebuinţează pe larg la uscarea diferiţilor dielectrici: mase plastice, răşine, lemn etc. Această metodă este cu perspectivă la uscarea granulelor în industria farmaceutică. Principiul uscării prin dielectric se bazează pe proprietatea moleculelor dielectricului de a se polariza sub acţiunea curentului electric. Viteza de polarizare a moleculelor depinde de aceea, cît de des cîmpul electric schimbă direcţia sa în cea opusă. La frecvenţă slabă, va fi mic şi numărul de rotaţii ale moleculelor într-o unitate de timp. O dată cu mărirea frecvenţei, creşte şi numărul de rotaţii ale moleculelor. Rotaţia moleculelor, fiind urmată de fricţia interioară, cere un consum oarecare de energie a cîmpului electric care astfel se transformă în energie de căldură. De aceea o dată cu creşterea frecvenţei, va creşte şi cantitatea de căldură eliminată.

Folosind încălzirea dielectrică, umiditatea poate fi înlăturată la o temperatură relativ joasă, uscarea durează timp scurt, o dată şi uniform pe toată grosimea materialului. Momentul preţios mai constă în aceea că se poate efectua alegerea încălzirii diferitelor ingrediente, care intră în componenţa materialului neomogen, prin alegerea frecvenţei oscilaţiilor.

7.3.2.5. Uscarea prin sorbţie

Umiditatea din capilarele umede poate fi înlăturată şi fără aducerea energiei de căldură. Bunăoară, umiditatea poate fi înlăturată prin adsorbţia cu ajutorul adsorbentului. În fig. 64 este prezentată schema de lucru a dula-

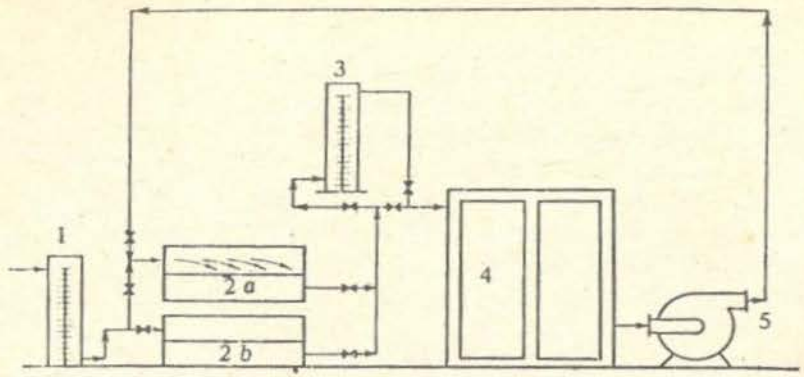


Fig. 64. Uscătoria cu coloane de silicagel. Lămurire în text

pului de uscare cu adsorbent silicagel. Silicagelul – gel anhidru şi călit al acidului silicic ($SiO_2 \cdot nH_2O$) – posedă proprietăţi vaste de adsorbţie. Aerul aspirat în instalaţie cu ajutorul pompei (5) consecutiv trece prin calorifer (1), unde se încălzeşte, apoi prin coloana cu silicagel (2a), fiind bine uscat nimereşte în camera uscătoriei (4). Aerul umed din uscătorie se îndreaptă în coloana cu silicagel (2a), unde se eliberează de umiditate şi după ce se încălzeşte în calorifer (3) se întoarce în uscătorie. Astfel se creează o circulaţie continuă a aerului uscat şi cald, care asigură uscarea rapidă a granulatului (în termen de 1-2 ore). În instalaţia de uscare, de obicei, sînt două coloane de silicagel, care lucrează pe rînd. Cînd coloana (2a) îşi consumă proprietatea de adsorbţie, în lucru se cuplează adsorbitorul 2b, iar adsorbitorul 2a se regenerează prin călirea silicagelului pînă la temperatura de 300°C.

Astfel se reduce complet atît structura, cît şi capacitatea de adsorbţie. Dulapurile de uscare cu coloane de silicagel se folosesc pe larg în industria farmaceutică la uscarea granulatului. Coloanele cu silicagel pot fi folosite pentru uscarea substanţelor, care conţin extragenţi de preţ (alcool, eter etc.). În cazul dat silicagelul va adsorbi amestecul de vapori şi extragent. După ce toată activitatea silicagelului va fi epuizată, prin coloana deconectată se alimentează abur. Străbătînd stratul de silicagel, aburul desorbează adsorbitorul (bunăoară, alcoolul) şi îl transportă în condensator. Mai departe adsorbitorul se regenerează prin călire.

7.3.2.6. Uscarea ultrasonoră

În afară de metodele descrise, în industria farmaceutică în ultimul timp se foloseşte şi uscarea în cîmpul acustic cu oscilaţii audibile sau ultrasonore. S-a stabilit că pentru o uscare mai eficientă cu ajutorul ultrasunetului sînt mai potrivite frecvenţele de 6-8 kHz.

Fenomenul fizic al uscării cu ajutorul sunetului pînă în prezent nu-i stabilit, însă sînt un şir de ipoteze, care lămuresc unele cazuri particulare.

În fig. 65 este prezentată uscătoria pentru materialele pulverulente. Sunetul se obţine cu ajutorul sirenei – fluierului cu jet de gaz. Aerul uscat, amestecînd materialul, îl impune să "fiarbă", formînd un strat pseudolichefiat (pat fluidizat). O sirenă este instalată lateral, astfel încît prinde maximal toată suprafaţa. Cînd materialul uscat începe a se ridica în sus, el nimereşte sub acţiunea cîmpului acustic al sirenei a doua. Astfel particulele se aglomerează şi nimeresc în buncărul de descărcare.

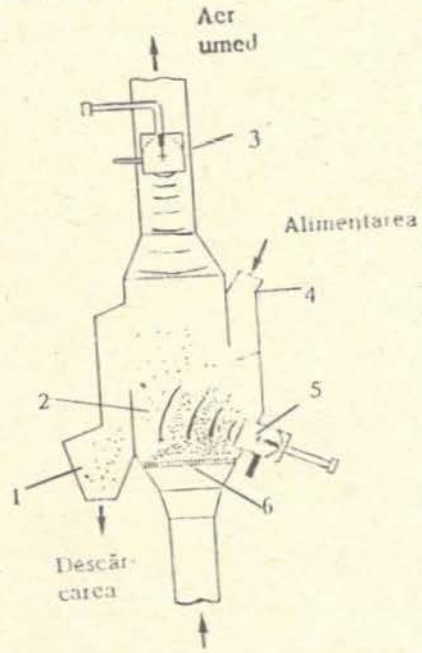


Fig. 65. Uscătorie ultrasonoră: 1 – buncăr; 2 – cilindru; 3, 5 – sirene; 4 – alimentator; 6 – grătar

7.3.3. Uscarea lichidelor

Uscarea lichidelor poate avea loc atît în uscătoriile prin contact, cît şi în cele aeriene.

7.3.3.1. Uscarea în uscătoriile prin contact

În uscătoriile prin contact se usucă extractele concentrate preliminar. Ca şi la vaporizare, din cauza substanţelor termolabile, uscarea se efectuează la temperatură scăzută, care se atinge prin crearea de vid. Calitatea produsului obţinut (extract uscat) depinde de temperatura de încălzire. Cu cît este mai mare supraîncălzirea lichidului, cu atît mai mult se descompune produsul. Uscătoriile prin contact pot fi cu acţiune continuă şi incontinuă. Dintre primele fac parte dulapurile de uscare sub vid (etuvele), celelalte sînt uscătoriile cu cilindri (valţuri) prin vid.

Dulapul de uscare sub vid. Construcţia uscătoriei este arătată în fig. 66. Dulapul este înzestrat din ambele părţi cu două uşi (3, 7), astfel încărcarea şi descărcarea uscătoriei poate fi efectuată o dată din ambele părţi. În uşi sînt montate ferestruici. Vidul se formează prin ştuţ (4) cu ajutorul pompei, condensatorului şi colectorului conectat. Deoarece se usucă extracte dense, care conţin puţină apă, poate fi instalat un condensator prin amestec. Încălzirea plitelor (2) se face cu ajutorul aburului, care se alimentează prin ţeava superioară (6); condensatul şi gazele necondensate sînt scoase prin ţeava de scurgere (1). O astfel de alimentare a aburului duce la o încălzire neuniformă a plitelor şi la o uscare neuniformă. În construcţiile noi aburii se alimentează simultan atît în plitele superioare, cît şi în cele inferioare. Corpul dulapului se confecţionează din fontă.

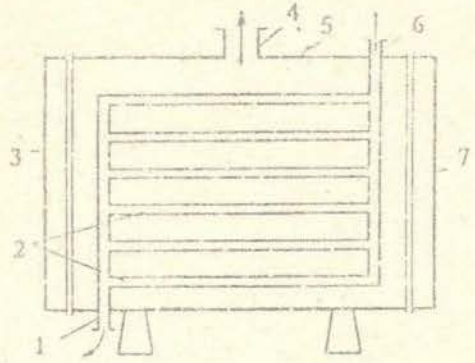


Fig. 66. Dulapul de uscare sub vid

Uscarea în dulapurile de uscare sub vid se face astfel. Preliminar se încălzeşte dulapul gol, fără lichid. În acelaşi timp se pregăteşte materialul, adică se umplu tăvile sau ceştile plate cu lichid de uscat. Ceştile nu trebuie să fie foarte pline. Aceasta preîntîmpină ridicarea puternică a lichidului şi lipirea lui de raftul superior. Trebuie se menţionat că pentru obţinerea unui produs uşor şi pufos, spuma la uscare este necesară. Lichidele dense se ung într-un strat subţire pe fundul ceşcuţei, deoarece cu cît este mai subţire stratul, cu atît mai repede are loc uscarea şi cu atît mai uşor este produsul uscat. Ceştile unse se introduc repede în dulapul cald şi se închid bine uşile. Se conectează pompa cu vid. Uscarea se urmăreşte prin ferestruici. Dacă ea are loc furtunos, se introduce aer. Temperatura de uscare se menţine la 45-46°C, apoi se ridică la 55-60°C. Temperatura talerelor este 90-95°C. Durata uscării – circa 4 ore. Cînd uscarea se termină, alimentarea cu abur se deconectează şi dulapul se răceşte. Se închide robinetul conductei de aspiraţie şi se introduce aerul, egalînd astfel presiunea. Apoi se deschid uşile dulapului, se scot ceştile şi se descarcă conţinutul. Dulapurile de uscare sub vid sînt răspîndite pe larg la uscarea celor mai diverse materiale.

Uscătoriile cu cilindri sub vid. Reprezintă nişte cilindri (valţuri) metalici care se învîrtesc lent şi sînt încălziţi din interior. Viteza de rotaţie şi temperatura lor se reglează astfel, încît lichidul, fiind uns în strat subţire, s-ar usca înainte ca valţul să facă o rotaţie deplină. Materialul uscat se curăţă de pe cilindri cu o racletă (răzuitor). Cunoaştem cîteva construcţii de uscătorii de acest tip.

Uscătorie cu un cilindru îmbarcat (fig. 67, a). Această uscătorie se foloseşte numai pentru soluţii diluate sau extracte.

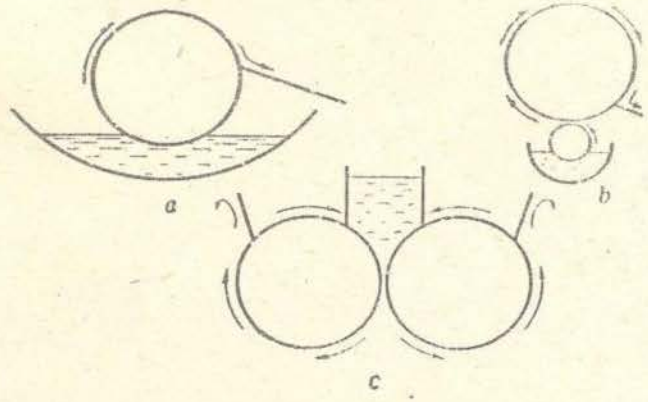


Fig. 67. Tipuri de uscătorii cu cilindri. Lămuriri în text

Uscătorie cu un cilindru neîmbarcat (fig. 67, b). Între cilindru şi lichid este un cilindru de alimentare, cu ajutorul căruia se reglează grosimea stratului de lichid. În cazul dat se exclude supraîncălzirea. Această uscătorie este mai raţională decît cea precedentă.

Uscătorie cu două valţuri (fig. 67, ç; 68). Valţurile se rotesc în direcţii opuse. Lichidul se alimentează în spaţiul dintre ele. Grosimea stratului se regulează prin distanţa dintre cilindri. În interiorul capotei (ł) se rotesc doi cilindri (3), încălziţi din interior cu vapori, alimentaţi prin conducta de aburi. Totodată, aburul se alimentează în cămaşa capotei, datorită căruia se preîntîmpină răcirea şi condensarea aburilor pe suprafaţa capotei. Condensatul din valţuri şi cămaşă se scoate prin evacocondensator. Extractul se absoarbe în uscătorie din colector (5) prin conductă cu ajutorul vidului din linie (10). Crusta uscată de extract uscat se curăţă cu racleta (4), care se apasă pe cilindri cu ajutorul unui şurub. Extractul uscat se culege în colector (2). Uscarea este urmărită prin ferestruici speciale. Aburii sînt aspiraţi din uscătorie prin ţeava liniei de vid. Mai întîi ei pătrund în desprăfuitor (6), mai apoi sînt îndreptaţi în condensatorul tubular (7), răcit ca şi desprăfuitorul cu apă rece. Din colectorul condensatorului (7) cu ajutorul rotorului (8) pompei sub vid aerian se scoate aerul, care prin oala de siguranţă (9) nimereşte în pompa pneumatică (10), de unde aerul este aruncat cu pistonul în atmosferă printr-un ştuţ. Apa care răceşte pompele se alimentează din conducta de apă. Cilindrii de uscare se rotesc în uscătorie cu o viteză de 4-8 turaţii/min. Astfel, durata uscării se află în limitele 15-75 sec. Productivitatea – 40-50 kg/m^2 pe oră cu condiţia, că uscătoria se alimentează cu extract anterior concentrat (30-50%).

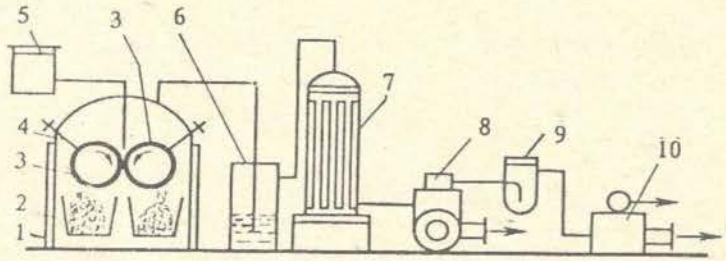


Fig. 68. Schema uscătoriei cu vid cu două valţuri. Lămurire în text

7.3.3.2. Uscarea prin atomizare sau nebulizare

Este unul din procedeele preferate pentru uscarea produselor uşor alterabile, cum sînt unele soluţii extractive care nu pot fi uscate cu sisteme comune fără a suferi modificări mai mult sau mai puţin profunde.

Acest sistem este bazat pe dispersarea lichidului sub formă de mici picături şi o uscare rapidă (pînă la 1-2 secunde) a acestora cu ajutorul unui curent de aer cald. Pulverizarea fină a lichidului are drept scop mărirea suprafeţei de contact cu aerul cald care constituie agentul de uscare.

Nebulizarea lichidului este obţinută cu diverse sisteme dintre care cele mai importante sînt:

– un disc care se învîrteşte cu viteză înaltă – 10 000 – 20 000 turaţii/min., care transformă produsul lichid dispersat sub forma unui nor fin în pulbere, iar acesta este uscat de un curent de aer cald care circulă de jos în sus;

– un injector prin care este forţat să treacă lichidul cu presiune înaltă de 30-200 atmosfere, iar nebulizatul obţinut este uscat de un curent de aer cald.

Pentru industria farmaceutică este mai potrivit uscătorul cu discuri. Construcţia unei asemenea uscătorii este prezentată în fig. 69.

Extractul necesar pentru uscat din colector (6) nimereşte în camera de uscare (5) pe discul de atomizare (4), care se roteşte cu o viteză de 20 000 turaţii/min. Prin intermediul forţei centripete lichidul se aruncă de pe disc cu o

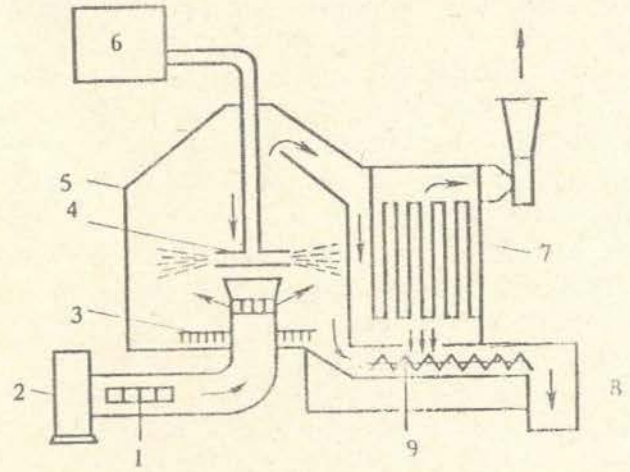


Fig. 69. Schema uscătoriei prin nebulizare cu discuri. Lămurire în text

viteză mare si transformîndu-se în pulbere fină formează în jurul discului o zonă orizontală de nor. Diametrul picăturilor în cazul dat este de 10-50 μm, astfel suprafaţa totală la 1 l de lichid transformat în nor fin atinge 600 m^2. Aerul se adsoarbe în uscătorie cu ajutorul ventilatorului (2). Trecînd prin calorifer (1), aerul fierbinte nimereşte în cameră mai jos de discul rotitor şi se mişcă în sus prin spaţiul format de norul de ceaţă. Din cauza suprafeţelor mari are loc o vaporizare extrem de energică a umidităţii. Picăturile de lichid timp de 0,01-0,04 secunde se usucă. Temperatura aerului alimentat, de obicei, atinge 150°C. Supraîncălzirea însă nu are loc, deoarece, mai întîi, durata expoziţiei de uscare este mică, mai apoi, particulele nu pot avea temperatură mare, cît în ele e prezentă apa. Supraîncălzirea se preîntîmpină prin aceea că aerul, trecînd prin zona de ceaţă, la rîndul său, se răceşte. Produsul uscat prezintă o pulbere fină. Pulberea care cade jos se mătură cu ajutorul periuţelor (3) rotitoare şi prin orificiul de pe podea nimereşte la şnec (9) şi mai departe în colector (8). Însă o mare cantitate de substanţă uscată în formă de pulbere fină rămîne suspendată în curentul de abur şi gaze. Acest curent nimereşte în instalaţia de filtrare (7), alcătuită dintr-un şir de filtre-saci, care reţin pulberea. Bătătoarele ce lucrează automat scutură pulberea pe şnec, unde se mişcă majoritatea produsului uscat.

Produsul uscat, obţinut la uscarea extractelor, deseori este higroscopic şi se umezeşte, transformîndu-se în mase aglutinante. În legătură cu aceasta, e necesar a face deosebire între uscarea substanţelor umede şi cele higroscopice. La substanţele umede toată umiditatea este liberă şi deci la mare nevoie poate fi înlăturată complet. Cît priveşte substanţele higroscopice, ele au proprietatea de a conţine o cantitate de umiditate, aflată în stare de echilibru cu aerul umed. Dacă din aşa substanţă se va înlătura toată umiditatea, atunci, fiind în contact cu aerul, substanţa uscată higroscopică va absorbi umiditatea din aer pînă cînd va obţine umiditatea "higroscopică". O astfel de trecere a conţinutului de umiditate, după care va urma starea umedă, se numeşte *punct higroscopic*. De aceea, uscînd extractele vegetale, trebuie de ştiut cît de higroscopic este extractul şi care este punctul lui higroscopic. Dacă uscarea are loc mai jos de punctul higroscopic, extractele uscate trebuie colectate în rezervoare închise sau să fie închise etanş în recipiente imediat după uscare.

7.3.3.3. Uscarea prin sublimare (liofilizarea)

Schema principală a uscării prin liofilizare cu frigorifer şi compresor este prezentată în fig. 70. Camera (1) de uscare este unită cu condensatorul (2), pompa de vid (3), frigoriferul (4) şi pompa (5) pentru circulaţia saramurii. Pentru înlăturarea continuă a gheţii formate în frigorifer se montează două condensatoare, care lucrează şi se dezgheaţă pe rînd.

Produsele uscate, ce se obţin în urma sublimării, păstrează complet calitatea lor (culoarea, mirosul, solubilitatea, proprietăţile alimentare etc.) şi pot fi conservate timp îndelungat. În prezent astfel se usucă preparatele medicamentoase, sensibile la temperaturi înalte care pierd spontan proprietăţile lor calitative la uscarea termică (antibioticele, plasma sanguină, fermenţii, preparatele bacteriene etc.).

Liofilizarea se bazează pe evaporarea directă a umidităţii care se solidifică prin răcire fără ca produsul să treacă prin faza lichidă. Uscarea are loc la trecerea umidităţii (apa) din stare solidă direct în abur. Prin sublimare se înlătură 98-99% de apă. Îngheţînd produsul, materialul se fixează în formă de "schelet", care păstrează volumul spaţiului şi după uscare; preparatele se transferă în aerogel (masă poroasă). În timpul uscării substanţa se află timp îndelungat la temperatură joasă de circa -20 -30°C. La asemenea temperatură reacţiile chimice se opresc sau nu au loc defel. Spre sfîrşit, temperatura de obicei se ridică pînă la +30 – 50°C, însă reacţiile chimice în cazul dat nu au loc din cauza cantităţii mici de umiditate.

Uscarea materialelor biologice prin liofilizare are loc la presiunea aerului 10^{-1}–10^{-3} mm Hg, cînd concentraţia oxigenului este de zeci de mii de ori mai

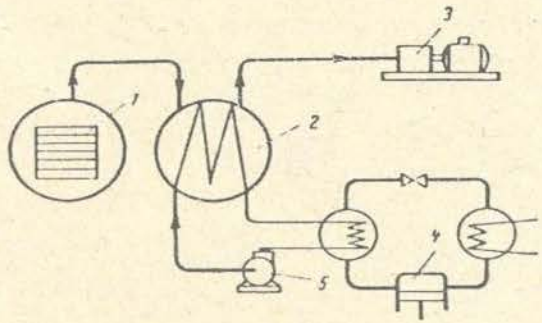


Fig. 70. Schema uscătoriei prin liofilizare (sublimare). Lămurire în text

mică decît la presiunea atmosferică. În condiţiile date viteza proceselor de oxidare în materialul uscat se micşorează considerabil.

Datorită particularităţilor descrise mai sus, la uscarea prin sublimare se creează condiţii prielnice de păstrare a proprietăţilor specifice ale celor mai sensibile la căldură preparate biologice şi organisme simple vii.

Evaporînd apa, numărul maximal al fazelor, aflate concomitent în echilibru, nu poate fi mai mare de 3 (fazele solidă – gheaţa, lichidă – apa şi gazoasă – aburul). Numărul de faze, care pot exista concomitent în echilibru, depinde de temperatură şi presiune.

Temperatura şi presiunea prezintă variabilităţi de sine stătătoare, care caracterizează starea sistemului. Existenţa concomitentă (simultană) în echilibru a gheţii, apei şi a aburului poate fi numai în aşa-numitul punct *triplu* aflat la presiunea de 610,048 N/m^2 şi temperatura de 0,0075°C. Funcţia stării de temperatură şi presiune este prezentată în fig. 71.

Liniile OA, OB şi OC împart diagrama în trei cîmpuri, fiecare corespunzînd la o fază concretă. În limitele temperaturii şi presiunii, mărginite de liniile OC şi OA, apa se va afla numai în faza lichidă, între liniile OB şi OA – numai în formă de abur, iar între OB şi OC – numai în stare solidă. Fiecare din cele trei cîmpuri ale diagramei corespunde la o stare stabilă a uneia dintre cele trei forme ale apei. La temperaturi şi presiuni, care corespund exact liniilor

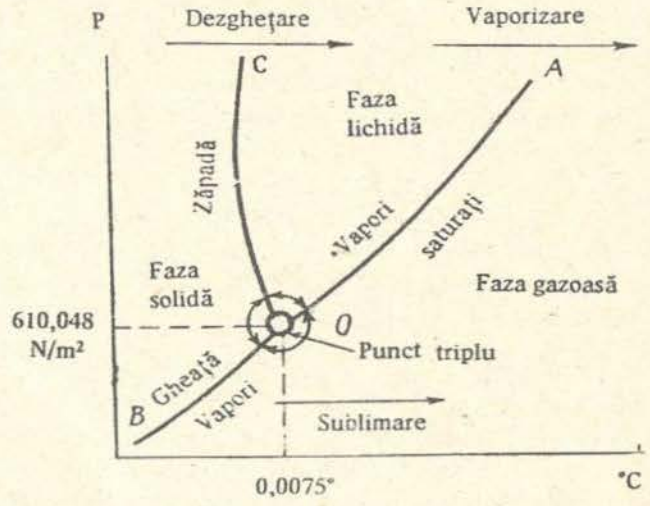


Fig. 71. Diagrama fazelor stării apei. Lămurire în text

de separare, vor fi în echilibru deja două faze. Astfel pe linia OA în echilibru va fi apa şi aburul. Linia OB pe diagramă prezintă curba sublimării.

La temperaturile şi presiunile care corespund acestei curbe gheaţa şi aburul se vor afla în echilibru între ele. Frontiera de sus a sublimării se află la temperatura de 0°C şi presiunea de 610,048 N/m^2. Limita de jos a sublimării teoretic se determină prin zero absolut. În condiţii practice de sublimare diapazonul de temperaturi şi presiune este limitat.

Mărimile cantitative reprezentate mai sus de existenţa fazelor fac parte din sistemul alcătuit dintr-un singur component – apa. Uscînd material biologic, sistemul este mai compus, deoarece este alcătuit din soluţii apoase ale unui şir de substanţe organice şi anorganice. În aceste cazuri existenţa în echilibru a sistemului dintre gheaţă–abur ori soluţie–abur va fi limitată de alte mărimi de temperaturi şi presiune, deoarece punctul de îngheţ al soluţiilor este mai jos decît al apei curate, iar punctul de fierbere corespunzător – mai jos. Însă caracterul legitim, de obicei, rămîne acelaşi, schimbîndu-se puţin numai mărimile absolute de trecere a punctelor soluţiilor.

7.3.3.4. Uscarea ultrasonoră

Procedeul deshidratării lichidelor cu ajutorul ultrasunetului, în principiu, nu se deosebeşte cu nimic de schema tehnologică de obţinere a aerosolilor (sisteme de dispersie de tip lichid/gaz). Utilajele folosite pentru a emite sunete pot fi atît pneumatice, cît şi magnitostricte. Uscarea ultrasonoră a lichidelor depinde de proprietăţile fizico-chimice (vîscozitatea, tensiunea vaporilor, tensiunea superficială) care caracterizează indicii sistemelor emiţătoare, proprietăţile fizice ale parametrilor mediului gazos. Intensificarea schimbului de căldură în aceste aparate este mare. Bunăoară, viteza de evaporare a metanolului şi acetonei creşte de 8-20 ori. Omogenitatea picăturilor obţinute se atinge la frecvenţa de 20-50 kHz şi mărimea lor de la 50 pînă la 1 μm. Aerosolul obţinut în condiţii speciale se usucă momentan.

7.3.3.5. Deshidratarea cu ajutorul substanţelor deshidratante

Dintre substanţele deshidratante fac parte calciul clorid, natriul sulfat, varul, acidul sulfuric concentrat etc. Deşi această metodă de uscare

are unele dificultăţi şi, fiind comparativ scumpă, totuşi ea se foloseşte în anumite cazuri în practica farmaceutică. Substanţele care absorb puternic apa sînt folosite pentru obţinerea alcoolului absolut, uscarea extractelor uleioase, a unor alcaloizi şi heterozide etc.

Capitolul 8

SOLVENŢI ŞI EXTRAGENŢI

Prepararea medicamentelor este legată de întrebuinţarea în cantităţi mari a diferitelor lichide, necesare pentru dizolvarea sau extracţia substanţelor farmacologic active. În dependenţă de scopul urmărit, aceste lichide pot fi numite solvenţi sau extragenţi.

Prin solvenţi se subînţeleg substanţele chimice individuale sau amestecul lor, capabile să dizolve diferite substanţe, adică să formeze cu ele sisteme omogene – soluţii alcătuite din două sau mai multe componente.

Practic se folosesc doar acei solvenţi, care corespund cerinţelor necesare: să posede o dizolvare activă; să nu fie agresivi faţă de substanţa solubilă şi aparate; să fie minimal toxici, inflamabili; ieftini şi accesibili.

Prin extragenţi se subînţeleg solvenţii, care se folosesc la extragerea materiei prime vegetale sau animale, sau la extragerea dintr-un lichid a substanţelor preţioase. Solvenţii utilizaţi în calitate de extragent trebuie să mai corespundă şi altor cerinţe adăugătoare, care reies din particularităţile specifice ale industriei farmaceutice. Extragentul trebuie să posede următoarele calităţi: dizolvare selectivă, capacităţi de difuziune deosebite, care asigură trecerea lui prin porii părticelelor materialului şi pereţilor celulari; proprietatea de a împiedica dezvoltarea florei microbiene în extracţie; volatil, cu temperatură de fierbere mică, regenerare uşoară. Conform clasării chimice, toţi solvenţii şi extragenţii se împart în anorganici şi organici. Din clasa compuşilor anorganici pentru industria farmaceutică cea mai mare importanţă o are apa.

8.1. APA

La prepararea medicamentelor se foloseşte apa purificată obţinută prin diferite procedee.

8.1.1. Apa purificată obţinută prin distilare (Aqua purificata)

Apa purificată trebuie să fie transparentă, incoloră, fără miros şi gust, pH 5,0–7,0. Reziduul după vaporizarea a 100 ml de apă şi uscarea pînă la masa permanentă nu trebuie să depăşească 0,001%. Reacţia la clorizi, sulfaţi, calciu, metale grele, nitriţi şi nitraţi trebuie să fie negativă. Concentraţia amoniacului – nu mai mare de 0,00002%.

Fierbînd timp de 10 minute 100 ml de apă cu 2 ml de acid sulfuric diluat şi 1 ml de kaliu permanganat de 0,01 moli/l, apa trebuie să-şi menţină culoarea roz (substanţe reducătoare). După agitarea apei cu un volum egal de apă de var într-un vas bine închis, umplut pînă sus, apa trebuie să rămînă transparentă (carbon dioxid).

Despre faptul că şi apa potabilă bună se deosebeşte radical de cea oficinală putem concluziona după duritatea apei – în medie 10°. Unui grad de duritate îi corespunde concentraţia într-un litru de apă a 10 mg de săruri, care determină duritatea apei în recalculare la CaO. Aşadar, apa potabilă cu duritatea de 10° poate conţine 0,01% substanţe minerale, care determină duritatea ei. Dacă excludem posibilitatea interacţiunii dintre impurităţile din apă şi substanţele medicamentoase, chiar şi în acest caz substanţele minerale sînt cauza tulburării soluţiilor hidroalcoolice şi a extractelor în urma depunerii sărurilor de Ca şi Mg. Eliminarea sărurilor, care determină duritatea, are loc încet şi poate decurge în preparatele filtrate, turnate în sticluţe şi flacoane.

Aprecierea apei ca solvent şi extragent este următoarea:

Majoritatea substanţelor active (sărurile alcaloizilor, heterozidele, hormonii, saponozidele, substanţele tanante, mucilagiile ş.a.) sînt solubile în apă, de aceea sînt extrase de apă complet.

Apa pătrunde uşor prin pereţii celulelor, dacă ei nu sînt îmbibaţi cu substanţe asemănătoare grăsimilor sau hidrofobe.

Apa poate hidroliza substanţele active. Hidroliza creşte sub acţiunea fermenţilor şi, de asemenea, la încălzire.

Apa nu are proprietăţi antiseptice, deci soluţiile şi extractele apoase, mai ales dacă ele conţin albumine, mucilagii şi substanţe asemănătoare lor, foarte repede devin un mediu apt pentru dezvoltarea microorganismelor.

Din punct de vedere farmacologic apa este indiferentă.

Apa se evaporă greu şi în cazul înlăturării ei din extractul apos, vaporizarea (pentru a păstra substanţele termolabile de la descompunere) trebuie făcută în vid.

Apa, fiind purificată prin distilare, este accesibilă la orice uzină farmaceutică.

Astfel apa ca solvent şi extragent are un diapazon larg de întrebuinţare.

Apa purificată în prezent se obţine prin antrenarea apei potabile din conducta urbană . Apa purificată poate fi obţinută şi prin demineralizare.

Instalaţiile pentru obţinerea apei purificate prin distilare sînt de diferite construcţii şi productivitate. Alegerea lor depinde de capacitatea uzinei şi de condiţiile ei tehnice moderne.

8.1.1.1. Acvadistilatoarele în coloană cu trei trepte

Randamentul modelelor mari ale aparatelor de construcţia dată ajunge la 1000 l/oră. În aceste aparate (fig. 72) trei evaporatoare sînt montate unul deasupra altuia, ceea ce le face destul de compacte. O altă particularitate a aparatelor în coloană este aceea că numai treapta inferioară a evaporatorului se încălzeşte cu vapori din conducta centralizată. Apa din evaporatorul al doilea se încălzeşte cu vaporii obţinuţi în primul, iar apa din cel de al treilea evaporator se încălzeşte cu vaporii de la evaporatorul al doilea. Astfel, aparatele cu coloană sînt foarte economice, folosind căldura vaporilor secundari.

Aparatul este construit dintr-o coloană *A*, reglatoarele automate ale nivelului apei *B*, condensatorul *C* şi rezervorul *D*. Coloana reprezintă un cilindru de oţel, despărţită de funduri în trei trepte. În fiecare treaptă este o serpentină şi un robinet pentru evacuarea apei. Vaporii de încălzire din cazangerie trec prin serpentina primei trepte şi aduc apa la fierbere. Aburul de emisiune din serpentină trece în separatorul de condensat. Vaporii formaţi în treapta întîi trec în serpentina treptei a doua şi încălzesc apa de aici pînă la fierbere. Condensatul obţinut în cazul dat trece mai întîi prin separator (8), apoi în ţeava care uneşte aparatul cu coloană cu condensatorul. Vaporii formaţi în treapta a doua trec în serpentina treptei a treia, încălzesc apa de aici pînă la fierbere şi în formă de condensat trec în ţeava condensatului prin separatorul de gaze. Vaporii care s-au format în treapta a treia, prin ţeava condensatorului se îndreaptă direct în condensator. Pentru ca apa să fiarbă în evaporator temperatura aburului trebuie să fie corespunzător mai mare. Aceasta se atinge prin scăderile de presiune a aburului de încălzire, care se urmăreşte prin manometrele instalate la treptele întîi şi a doua. Pentru ca

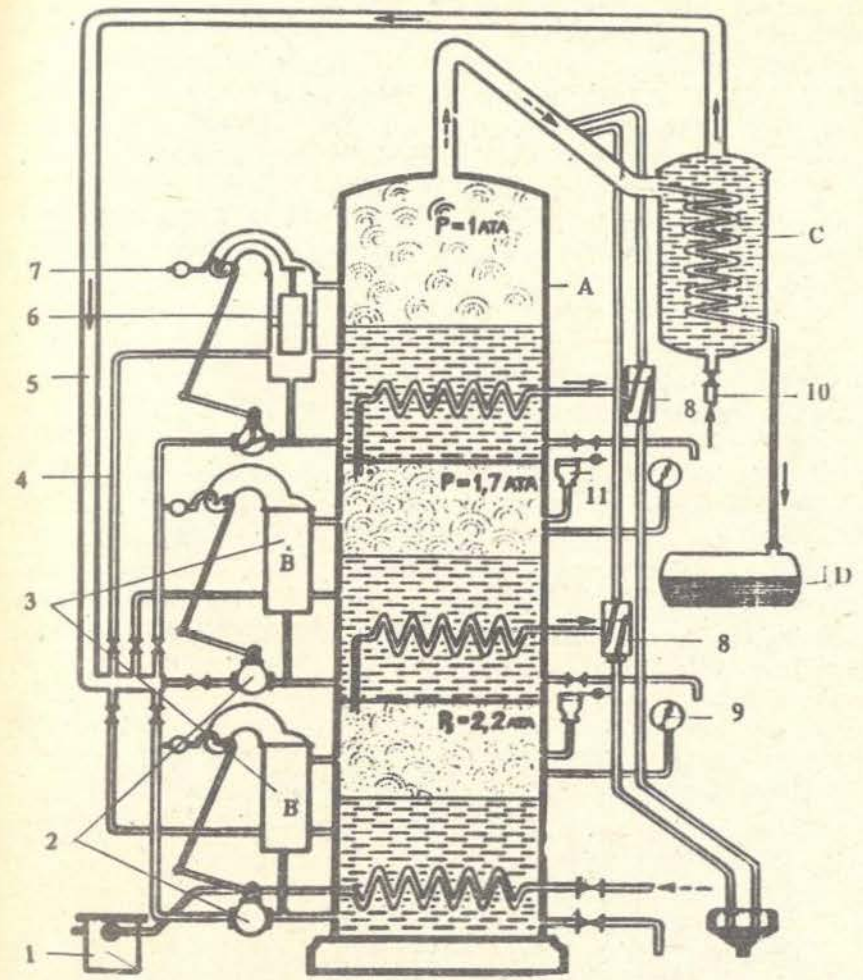


Fig. 72. Schema aparatului în coloană cu trei trepte: A — coloana; B — reglator automat al nivelului apei; C — condensator; D — rezervor. 1 — evacocondensator; 2 — reglatorul alimentării cu apă; 3 — reglatorul nivelului apei; 4 — ţeavă; 5 — ţeavă de alimentare cu apă; 6 — supapă; 7 — contragreutate; 8 — separator; 9 — manometru; 10 — ştuţ; 11 — siguranţă

presiunea în aceste trepte să nu depăşească norma stabilită, sînt instalate supape de siguranţă speciale.

Evaporatoarele se alimentează cu apa care vine din condensator. La început evaporatoarele se umplu cu apă rece, care trece prin condensator

din conducta urbană. După deschiderea robinetelor apa umple toate cele trei evaporatoare pînă la un nuvel stabilit. După aceasta robinetele se închid şi aparatul cu coloană se include în lucru. Mai departe alimentarea evaporatoarelor se face cu apă caldă (pînă la 80°C) din partea de sus a condensatorului. Nivelul apei în trepte se menţine automat prin regiatorul nivelului (6). Pentru crearea presiunii necesare în conducte, care ar permite apei să întreacă rezistenţa vaporilor în trepte, este supapa de refulare (11). Surplusul de apă se înlătură prin racord (12). Condiţia principală de lucru a coloanei este presiunea vaporilor în trepte $P_1 > P_2 > P_3$; în cazul dat: 2,2 atm > > 1,7 atm. > 1 atm.

8.1.1.2. Instalaţia pentru obţinerea apei purificate într-un evaporator cu efect multiplu

Instalaţia (fig. 73) este alcătuită din trei corpuri-evaporatoare. Fiecare corp (2) prezintă un schimbător de căldură tubular încălzit cu aburi (1). Aburii tehnici se alimentează prin partea superioară a schimbătorului de căldură, iar cei uzat se scoate prin partea inferioară în linia de condensat a aburului tehnic. În interiorul evaporatorului se toarnă apa demineralizată, încălzită anterior în condensator (4) pînă la un nivel constant şi se încălzeşte

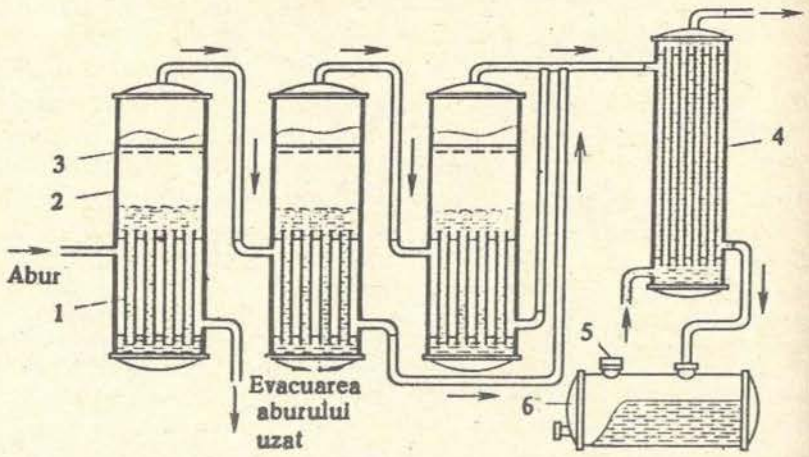


Fig. 73. Schema instalaţiei cu efect multiplu. Lămurire în text

pînă la fierbere. Aburii secundari în partea superioară a fiecărui corp trec printr-un taler perforat cu un strat constant de apă curgătoare apirogenă (3). Barbotarea asigură reţinerea eficace a picăturilor din aburi. Aburii purificaţi nimeresc în schimbătorul de căldură al corpului doi şi încălzesc apa în el pînă la fierbere. Aburii secundari ai corpului doi barbotează prin stratul de apă apirogenă în talerul perforat şi nimeresc în al treilea schimbător de căldură. Aburii purificaţi din corpul trei nimeresc în condensatorul-frigider (5), care este comun pentru toate corpurile. Aburii secundari din primul corp şi al doilea se unesc cu distilatul corpului trei şi nimeresc în condensator. Distilatul se strînge în rezervorul 3. Alimentarea schimbătorilor de căldură cu apă caldă se face din condensatorul 4. În corpuri se menţine presiunea şi temperatura aburilor corespunzătoare. În primul – 120-140°C, al doilea – 110-120°C şi în al treilea – 103-110°C. Calitatea apei corespunde cerinţelor DTN.

8.1.1.3. Acvadistilatorul "Finn–aqua"

Acvadistilatorul "Finn-aqua" (fig. 74) este construit din trei corpuri. Apa demineralizată se alimentează prin reglatorul presiunii (1) în condensatorul-răcitor (5), trece prin camerele schimbătorului de căldură unde se încălzeşte preventiv (3) – III, II şi I, se încălzeşte şi nimereşte în spaţiul de vaporizare (2), în care sînt montate un sistem de ţevi, care se încălzesc din interior cu aburi. Apa încălzită cu ajutorul dispozitivului de distribuţie se îndreaptă pe suprafaţa exterioară a ţevilor încălzite întinsă într-un film, se scurge pe ele în jos şi se încălzeşte pînă la fierbere.

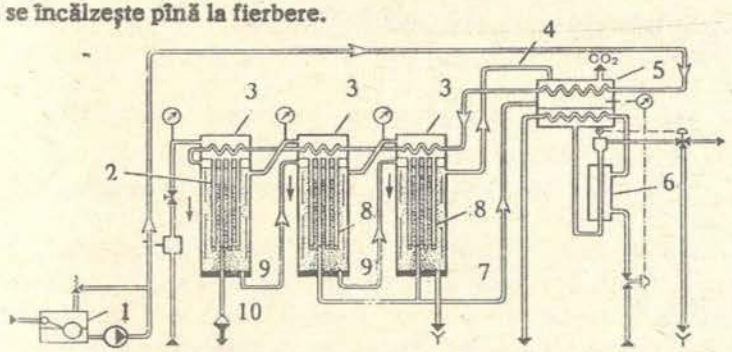


Fig. 74. Schema acvadistilatorului "Finn-aqua". Lămurire în text

Suprafaţa filmelor apei clocotitoare este foarte mare, de aceea în vaporizator se creează un flux intensiv de aburi, căruia cu nişte diriguitori speciali i se transmite o mişcare în formă de serpentină, rotindu-se de jos în sus cu o viteză mare – 20-60 m/s. Forţa centripetă care apare strînge picăturile la pereţi şi ele se scurg în partea inferioară a corpului. Vaporii secundari purificaţi se îndreaptă în camera de încălzire preliminară şi în ţevile încălzitorului corpului II. Corpul I se încălzeşte cu abur tehnic, care nimereşte în camera încălzirii preliminare, apoi în ţevile vaporizatorului şi se scoate prin dispozitivul de închidere a aburului în linia condensatului tehnic (10). Surplusul de apă alimentată prin ţeavă (9) din partea inferioară a corpurilor I şi II se îndreaptă în vaporizatoare, unde apa de asemenea în formă de film se scurge pe suprafaţa exterioară (a ţevilor încălzite din interior) prin ţeavă (7) în condensatorul-răcitor în calitate de distilat curat. În corpul III apa alimentată nimereşte din partea inferioară a corpului II. Condensatul din interiorul ţevilor corpului III de asemenea se îndreaptă prin ţeavă (7) în condensatorul răcitor (5). Încălzirea spaţiului de încălzire preventivă şi a vaporizatorilor tubulari ai corpurilor II şi III se efectuează corespunzător cu abur secundar din corpurile I şi II. Aburul secundar purificat din corpul III prin ţeavă (4) nimereşte direct în răcitor şi se condensează. Condensatul unit trece din răcitor în schimbătorul de căldură special (6), unde se menţine temperatura de la 80 la 95°C. La ieşirea din el în distilat se măsoară permanent conductibilitatea electrică specifică şi dacă apa nu corespunde calităţii necesare, conform indicelui indicat, ea imediat se varsă în canalizaţie. Apa apirogenă obţinută se îndreaptă într-un sistem special de colectare şi păstrare.

8.1.1.4. Acvadistilatorul prin termocompresare al firmei italiene "Bonapace"

Avantajul acestor acvadistilatoare (fig. 75) faţă de alte construcţii este economia de apă. Pentru a obţine 1 l de apă purificată trebuie de cheltuit numai 1,1 l de apă din conducta urbană. În alte aparate acest raport este de la 1:9 pînă la 1:15 l.

Principiul de lucru al acestui aparat este următorul: aburii care se formează în el, înainte de a trece în condensator, trec mai întîi prin compresor şi se comprimează (contractă). La răcire şi condensare aburii elimină căldură, după mărime egală cu căldura latentă de evaporare, care se cheltuie la încălzirea apei reci în partea superioară a condensatorului tubular. Alimenta-

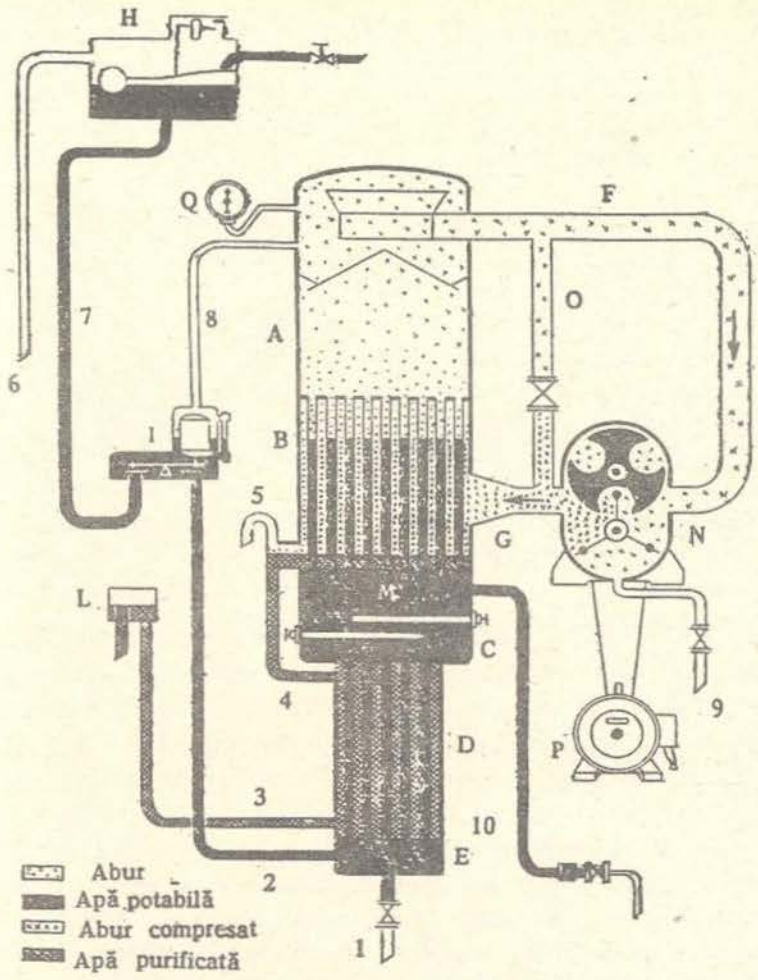


Fig. 75. Schema acvadistilatorului prin termocompresare "Bonapace": A — spaţiu de aburi; B — vaporizator; C — camera de încălzire; D — condensator-refrigerent; E — camera alimentatorului cu apă rece din conductă urbană; F — conducta de aburi; G — alimentarea cu aburi compresaţi; H — regulatorul alimentării cu apă rece; I — alimentator automat; O — linia de evacuare cu supapă; P — motor electric; Q — manometru; M — compresor; L — spre colector. 1 — înfăşurarea surplusului de apă; 2, 7 — conducta pentru apă rece; 3, 4 — conducta pentru apă purificată; 5 — supapa de siguranţă; 6 — evacuarea din reglatorul de alimentare a apei potabile; 8 — conducta pentru egalarea presiunii; 9 — conducta pentru evacuarea apei din compresor; 10 — conducta de evacuare a apei reci

rea aparatului se face cu apă demineralizată în direcţia de jos în sus, scurgerea distilatului de sus în jos. Încălzirea primară a apei se face cu ajutorul elementelor de curent electric în camera C. Apa demineralizată trece prin regulatorul alimentării cu apă rece H şi prin alimentatorul nivelului automat I nimereşte în partea inferioară a condensatorului-refrigerent D, umple tot spaţiul dintre tuburi şi se îndreaptă în camera de încălzire preliminară C, iar apoi – în tuburile evaporatorului B. Aici apa anterior încălzită se fierbe şi aburii formaţi se aspiră din spaţiul de aburi A cu compresorul N. În camera de evaporare se creează o mică rarefiere de 89 166,0 N/m^2 şi apa fierbe în tuburi la temperatura de 96°C. Aburii secundari în compresor se comprimează, temperatura lor se ridică pînă la 103-120°C. Ca aburi de încălzire ei trec în interspaţiul dintre tuburile evaporatorului şi încălzesc apa în tuburi pînă la fierbere. În spaţiul dintre tuburi se formează condensat, care se îndreaptă în partea superioară a condensatorului-refrigerent D, se răceşte şi se strînge în colectorul de apă purificată. Calitatea apei apirogene, obţinută în acest aparat, este înaltă. Încălzirea şi fierberea în tuburile evaporatorului are loc în strat subţire, uniform şi fără izbucniri. La reţinerea picăturilor din aburi contribuie înălţimea mare a spaţiului de aburi. Dintre neajunsuri se pot menţiona construcţia complicată, exploatarea dificilă. Randamentul e pînă la 2,5 tone pe oră.

8.1.2. Apa purificată obţinută prin demineralizare (Aqua demineralizata)

După cum s-a menţionat deja, în prezent pentru a alimenta aparatele de distilare a apei sau a celor apirogene, din cauza crustei care se formează în cazan, aparatele trebuie deseori oprite şi curăţite. Pentru a evita acest neajuns şi a prelungi exploatarea instalaţiilor moderne de orice construcţie, alimentarea lor se face cu apă demineralizată. Ultima se mai foloseşte pe larg şi în alte scopuri tehnologice în industria farmaceutică. Mai jos ne vom opri la descrierea metodelor de obţinere a apei demineralizate.

8.1.2.1. Demineralizarea în filtrele cu cationiţi şi anioniţi

În ultimele decenii s-a răspîndit pe larg tehnologia demineralizării apei cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni. Ultimele se împart în două

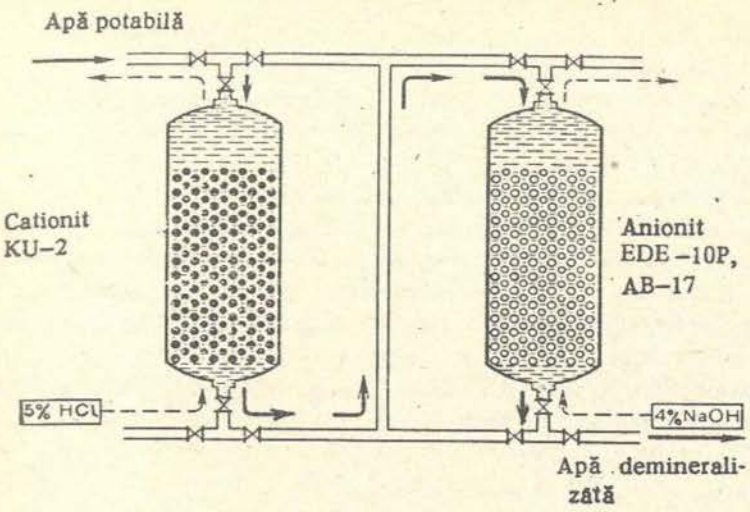


Fig. 76. Instalaţia pentru obţinerea apei demineralizate

grupe: cationiţi, care prezintă răşini cu grupe de acid, carboxil sau sulfoxil, cu proprietatea de a schimba ionii de hidrogen cu cei de metal; anioniţi – mai des prezintă produse de polimerizare a aminelor cu formaldehida, care-şi schimbă grupele hidroxile pe anioni. Deci demineralizarea apei potabile şi tehnice se efectuează în filtrele cu H^+ cationiţi şi OH^- anioniţi, pline cu cationitul de marca KU-2 sau KU-2-8 şi anionitul EDE-10P ori AV-17 corespunzător.

Principiul de lucru la aceste instalaţii se vede de pe schemă (fig. 76): apa (din robinet) cu ajutorul pompei trece prin cationit, unde are loc schimbul de cationi din apă pe ionul de hidrogen al cationitului după reacţia:

$RH + Me^+ \rightarrow RMe + H^+$, unde R – radicalul complexului de răşină al cationitului; Me^+ – cationul sărurilor dizolvate în apă.

Apoi apa din filtrul cationitului se trece printr-un degazator pentru a înlătura gazele (CO_2), apoi se pompează mai departe cu o pompă rezistentă la acizi în filtrul anionitului. Separarea carbonului dioxid din apă micşorează rezistenţa filtrului cu anionit şi lungeşte perioada de regenerare şi termenul de lucru al anionitului, micşorează cantitatea de alcalie pentru regenerarea lui.

La trecerea apei prin anionit are loc schimbul de anioni ai acizilor pe anionul de hidroxil după reacţia:

$ROH + X^- \rightarrow RH + OH^-$, unde R – radicalul compusului complex al anionitului, X^- – anionul acidului dizolvat în apă. Apa demineralizată se foloseşte mai departe în condiţii tehnice.

Regenerarea filtrelor. În procesul schimbului de ioni cationitul se satură cu cationii sărurilor metalice dizolvate în apă, iar anionitul – cu anionii sărurilor şi ambele filtre pierd proprietăţile lor. Controlul regimului de lucru al instalaţiei se face cu ajutorul salinometrului. Cînd filtrele s-au îmbibat complet, se face regenerarea lor. Pentru aceasta instalaţia se opreşte, materialele filtrelor mai întîi se înfoaie de jos în sus cu un flux de apă, se spală bine, apoi se prelucrează tot în aceeaşi direcţie cationitul cu soluţia de 5% de HCl, iar anionitul cu soluţia de 4% de NaOH.

8.1.2.2. Prepararea apei demineralizate prin electrodializă

Principiul de obţinere a apei demineralizate prin electrodializă se vede din schemă (fig. 77).

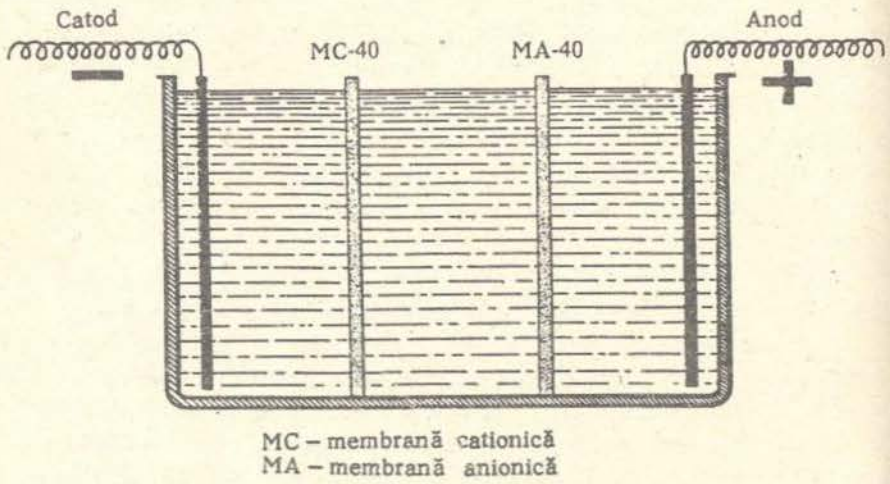


Fig. 77. Schema electrodializei la obţinerea apei demineralizate

Apa potabilă se introduce într-un electrolizor unde se găsesc două membrane: una MC-40 – membrana cationică, alta MA-40 – anionică. În cadă sînt introduşi doi electrozi, din partea membranei MC – catodul, iar din partea MA – anodul. Electrozii sînt uniţi la curent electric continuu. Cînd curentul electric se conectează, cationii sărurilor trec prin MC – spre catod, iar anionii prin MA – spre anod. Între membrane rămîne apa demineralizată.

8.1.2.3. Prepararea apei demineralizate prin osmoza indirectă

Pentru a înţelege cum are loc obţinerea apei demineralizate cu ajutorul osmozei indirecte, trebuie să ne amintim mai întîi ce înseamnă osmoza.

Din cursul de botanică se ştie că osmoza este procedeul de trecere a moleculelor solventului prin membrana semipermeabilă a celulei în soluţie (ori din soluţia cu o concentraţie mică a substanţelor în soluţia mai concentrată).

Pentru obţinerea apei demineralizate se foloseşte principiul osmozei indirecte (fig. 78).

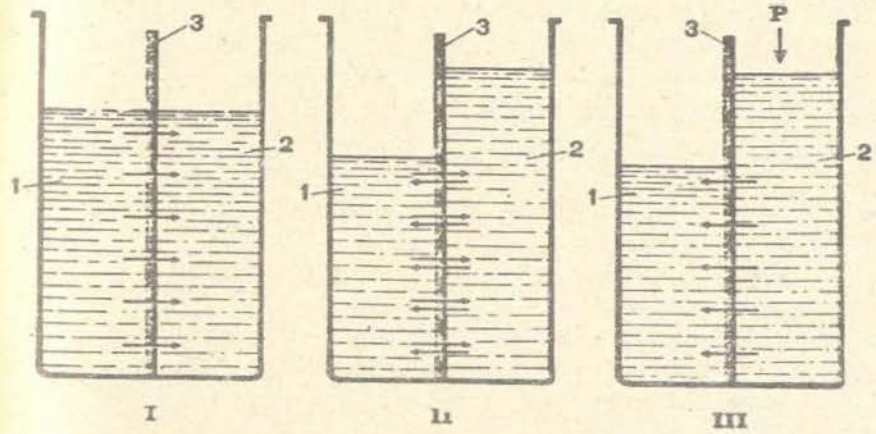


Fig. 78. Schema osmozei directe şi indirecte la obţinerea apei purificate

Mecanismul se lămureşte prin teoria aşa-zisei "sita", conform căreia în membrană se află pori de o secţiune oarecare, care permit să treacă prin ei numai moleculele solventului care are dimensiuni mai mici decît moleculele substanţei dizolvate.

Pentru obţinerea apei demineralizate prin instalaţia osmozei indirecte, apa se presează prin membrana semipermeabilă cu o pompă de presiune înaltă (28 MPa). Obţinută astfel, apa conţine pînă la 10% de săruri (recalculînd din concentraţia iniţială) şi un concentrat care conţine o cantitate mai mare de substanţe coloidale şi minerale. Pentru înlăturarea deplină a sărurilor rămase în apă, ultima se trece prin filtrele de schimbători de ioni. Această metodă se foloseşte deseori pentru obţinerea apei demineralizate din apa de mare.

8.1.3. Purificarea apei prin ozonizare şi iradierea ultravioletă

În ţările industrial dezvoltate, pentru purificarea apei, folosită în industria farmaceutică, se recurge la metoda combinării ozonizării şi iradierii UV a apei. O astfel de prelucrare permite să se obţină apa care corespunde cerinţelor calităţii farmacopeilor acestor ţări. Se ştie că fiecare din aceste metode folosite individual permit a atinge puritatea apei lipsită de prezenţa bacteriilor: iradierea UV împiedică sinteza ADN a bacteriilor, iar ozonul duce la nimicirea sporilor datorită potenţialului sporit de oxidare.

Combinînd metodele, iradierea UV duce la fotoliza ozonului de hidroxil, care, la rîndul lor, reacţionează cu substanţele organice dizolvate, inclusiv pirogenele, formînd carbon dioxid, apă şi, în cantităţi reduse, sulf dioxid, azot, clor şi alţi compuşi.

Cuplînd aceste metode, s-a căpătat un efect foarte puternic de purificare: astfel, testul cu *E.coli* a arătat o micşorare de opt ori a conţinutului acestui microorganism în apă printr-o expunere cu o durată de 2 minute la iradierea UV în combinare cu ozonul, pe cînd aceeaşi micşorare de *E.coli* putea fi atinsă numai printr-o expoziţie de 5 minute la lumina UV sau prin tratarea cu ozon timp de 10 minute.

În instalaţiile de acest tip, pentru obţinerea apei purificate, apa consecutiv nimereşte mai întîi la etapa deionizării, mai apoi într-o capacitate (vas), înzestrată cu 6 becuri UV. Ozonul se barbotează prin tot volumul apei, la finele ciclului de tratare surplusul de ozon se înlătură printr-o conductă pentru descompunerea lui posterioară. Viteza de curgere a ozonului, energia

iradierii UV şi durata timpului de expunere se reglează experimental. De obicei, parametrii procesului se optimizează constant.

Controlul calităţii microbiologice a apei arată că, deşi organismele vitale printr-o astfel de prelucrare se distrug uşor, totuşi nu se reuşeşte înlăturarea rapidă şi eficace a pirogenelor. De aceea, separarea pirogenelor este etapa care limitează viteza de purificare şi prelungeşte durata tratării apei. Acest dezavantaj însă nu influenţează producerea şi modernizarea utilajului şi nici folosirea metodei date pe scară largă la purificarea apei pentru necesităţile industriei farmaceutice.

8.2. GAZELE LICHEFIATE

În ultima vreme gazele lichefiate se studiază în calitate de extragenţi pentru substanţele termolabile (carbonul dioxid, butanul, propanul). Unul dintre avantajele gazelor lichefiate este volatilizarea lor mare (vezi capitolul 11).

La temperatura obişnuită ele se volatilizează fără a fi încălzite. Unele gaze nu ard (CO_2). Cel mai des în calitate de extragent se foloseşte carbonul dioxid lichefiat.

8.3. ALCOOLUL ETILIC (SPIRITUS AETHYLICI)

În industria farmaceutică se întrebuinţează alcoolul etilic (C_2H_5OH), care se obţine prin fermentarea produselor alimentare ce conţin amidon – mai des cartofii şi cerealele.

Mustul fermentat, numit bragă, conţine 8-10% de alcool (după volum). Prin antrenare din ea se obţine etanol brut, care conţine pînă la 88% de alcool. În etanolul brut, permanent se află acizi organici volatili (îndeosebi acizii: acetic, lactic, butiric), ulei de basamac (alcoolii superiori ai aceluiaşi rînd omologic cu alcoolul etilic – propilic, izobutilic, izoamilic ş. a.), esteri (aceto-etilic, butirat-etilic ş. a.), aldehide (acetică ş. a.). Conţinutul total al acestor impurităţi atinge 0,3-0,4%. Aceste impurităţi înrăutăţesc gustul etanolului brut, îi redau un miros neplăcut şi principalul sînt foarte toxice pentru organismul uman. În legătură cu aceasta etanolul brut se antrenează de multe ori. Procedeul se numeşte rectificare, în urma căruia conţinutul impurităţilor se micşorează de circa 300 ori. Totodată are loc întărirea alcoolului pînă la 95-96%. Rectificarea are loc în instalaţii de tipul celei prezentate în fig. 79.

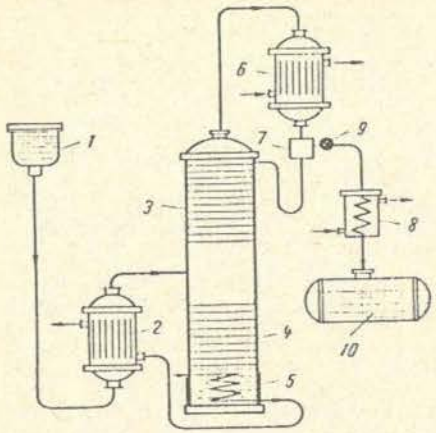


Fig. 79. Schema instalaţiei de rectificare: 1 – buncăr; 2 – schimbător de căldură; 3 – coloană de întărire; 4 – coloană de epuizare; 5 – fierbător; 6 – deflegmator; 7 – bucşă de distribuire; 8 – răcitor; 9 – ştuţ de reglare a probei distilatorului; 10 – rezervor

8.3.1. Rectificarea

Rectificarea (din latineşte – *rectificatio* – rectificare) constă în separarea unui amestec de lichide cu temperatura de fierbere diferită în componentele lui individuale, la sistemele care conţin azeotropi – în amestecul azeotrop şi unul din componente.

Antrenarea prezintă un proces deosebit, efectuat o dată sau de mai multe ori, şi include evaporările parţiale ale amestecului de separat urmat de condensarea vaporilor obişnuiţi. Separarea amestecului lichidelor volatile, cu temperaturi de fierbere diferite, în fracţii prin distilarea ordinară simplă nu este terminată. Deoarece temperatura de fierbere a diferitelor componente este diferită, componenţa aburilor deasupra lichidului care fierbe se deosebeşte de componenţa sa. Vaporii conţin o cantitate mai mare de component uşor volatil decît de cel din care el se formează.

Cînd recuperatul fierbe (amestecul etanol-apă), vaporii se îmbogăţesc cu etanol – component uşor volatil. Vaporii condensaţi – distilatul – reprezintă etanol mai concentrat, comparativ cu amestecul etanol-apă iniţial.

În procesul distilării componenţa recuperatului şi a fazei de vapori se schimbă treptat. Pe măsura evaporării din recuperat a componentului care fierbe uşor (etanolul), temperatura lui creşte continuu, vaporii se îmbogăţesc din ce în ce mai mult cu componentul greu volatil (vapori de apă), iar conţinutul componentului uşor volatil se micşorează. Distilarea de mai departe nu are sens, deoarece concentraţia etanolului în distilatul obţinut începe să scadă. Pentru o separare cît mai eficace a unui amestec de lichide volatile se

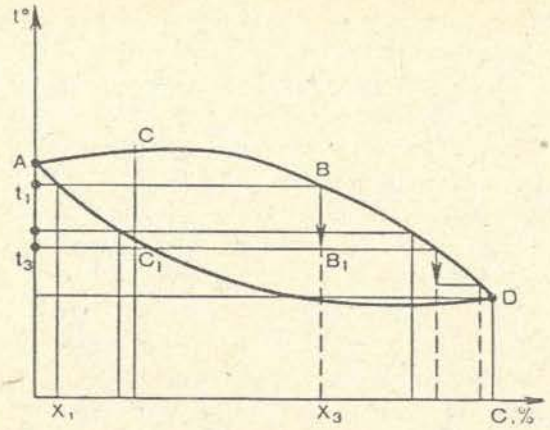


Fig. 80. Diagrama "Componenţă–proprietăţi". Lămurire în text

foloseşte distilarea repetată – rectificarea, efectuată prin interacţiunea dintre vapori în contracurent, care se formează la antrenarea lichidului şi a flegmei, care se obţine la condensarea vaporilor. Procesele evaporării şi condensării se repetă de multe ori şi sînt urmate de schimbul de masă şi căldură. Procesul rectificării se poate urmări pe diagrama "Componenţă – proprietăţi", care reprezintă funcţia temperaturilor de fierbere şi condensare faţă de componenţa lichidului şi a vaporilor (t – X – Y) (fig. 80).

Diagrama prezintă două curbe, unite între ele prin două puncte: punctul A – temperatura de fierbere a apei (100°C la 101324,72 N/m^2), punctul D – temperatura de fierbere a amestecului azeotrop (faza lichidă se află în echilibru cu faza de vapori cu aceeaşi componenţă). Curba inferioară – linia fierberii, cea superioară – linia condensării. Suprafaţa sub curba inferioară este zona lichidului, peste ea – a vaporilor. Între liniile de fierbere şi condensare există zona lichidului şi a vaporilor. Pe diagramă se poate determina temperatura de fierbere a amestecurilor de etanol-apă de orişice componenţă. Pentru aceasta este de ajuns a duce o linie verticală pînă la întretăierea cu curba de fierbere, mai apoi de proiectat punctul pe axa ordonatelor. Se poate de asemenea de găsit componenţa vaporilor a unui oarecare amestec, pentru ce e suficient de pus pe axa absciselor componenţa ei şi din punctul dat de tras o verticală pînă la întretăierea cu curba de fierbere şi mai departe din punctul de întretăiere – orizontala – pînă la curba condensării. Abscisa punctului găsit la întretăiere exprimă componenţa studiată a vaporilor.

Din diagramă se observă că temperatura de fierbere a amestecului este mai joasă decît temperatura de fierbere a componentului pur greu volatil şi mai mare decît a celui pur uşor volatil. Pe măsura creşterii în amestec a componentului uşor volatil, temperatura ei de fierbere scade. Abscisele liniilor de fierbere cad. Abscisele liniilor de condensare sînt mai mari decît abscisele liniilor de fierbere la aceleaşi ordonate, adică faza lichidă şi cea gazoasă, aflate în stare de echilibru, au componenţă diferită. La o condensare parţială a fazei gazoase distilatul obţinut are temperatura de fierbere mai mare decît temperatura de condensare a vaporilor.

Linia $C - C_1$, pe care se află punctele, arată gradul diferit de condensare a vaporilor de la 0 în punctul C pînă la deplină – 100% în punctul C_1.

Încălzind amestecul iniţial de componenţa X_1 pînă la temperatura t_1, obţinem componenţa vaporilor X_3, aflată în echilibru cu lichidul, îmbogăţit cu componentul uşor volatil (etanol). La condensarea parţială a acestor vapori $B - B_1$ în distilat trece mai mult componentul greu volatil, iar în faza gazoasă rămîne mai mult cel uşor volatil, însă temperatura de fierbere a distilatului obţinut va fi mai joasă decît temperatura de fierbere a amestecului iniţial. Condensînd parţial vaporii mai departe, bogaţi în componentul uşor volatil, obţinem distilat cu o temperatură de fierbere şi mai joasă (t_3) decît cea precedentă, iar vaporii se vor îmbogăţi cu componentul uşor volatil ş. a. m. d. pînă vom obţine amestec de fierbere inseparabil (azeotrop).

Procesul rectificării poate avea loc la presiunea atmosferică, în vid pentru separarea amestecurilor care fierb la temperaturi înalte şi la presiune mai mare decît cea atmosferică pentru amestecuri, care la presiuni mai reduse se află în stare gazoasă.

8.3.2. Instalaţii de rectificare

Procesul de rectificare se efectuează în instalaţii care sînt alcătuite din coloana de rectificare, alambic, deflegmator, condensator-refrigerent şi colector de distilat. Coloana de rectificare prezintă un aparat cilindric cu înălţimea de 15–30 m şi diametrul de 1–6 m. În funcţie de construcţia interioară, coloanele de rectificare se împart în cele cu ajutaje (fig. 81) şi prin barbotare, care au talere în formă de sită (fig. 82) sau clopot (fig. 83).

Destinaţia dispozitivului interior – asigurarea unui contact cît mai mare al vaporilor, ce se ridică de jos, cu faza lichidă, care se scurge prin coloană de sus în jos.

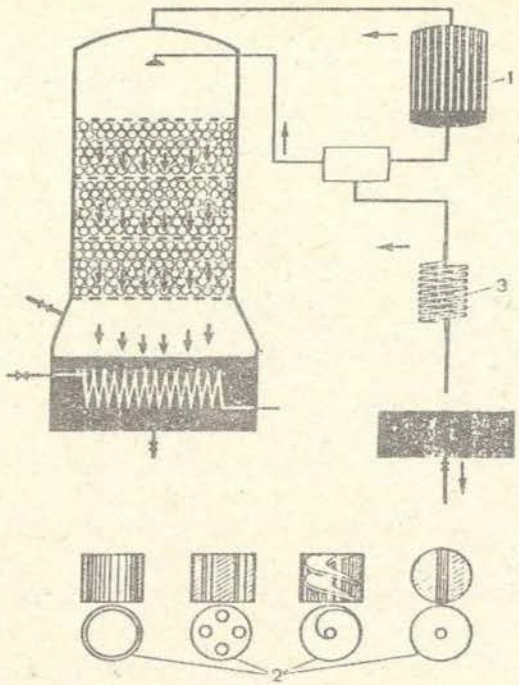


Fig. 81. Schema coloanei de rectificare cu ajutaj: 1 – deflegmator; 2 – ajutaje; 3 – refrigerent final

Deflegmatorul (schimbător de căldură tubular) este destinat pentru condensarea parţială sau totală a vaporilor (cînd se răcesc cu apă la temperatura de 60-80°C). Refrigerentul reprezintă un condensator final, în care are loc răcirea distilatului şi condensarea vaporilor, ce au trecut prin deflegmator şi au rămas în stare de gaz. Recuperatul nimereşte în alambic, care se încălzeşte cu abur indirect, şi se aduce la fierbere. Vaporii obţinuţi se ridică în sus, nimeresc în coloane de rectificare şi mai departe în deflegmator, de unde sub formă de condensat, al aşa-numitei flegme, se întoarnă în partea superioară a coloanei.

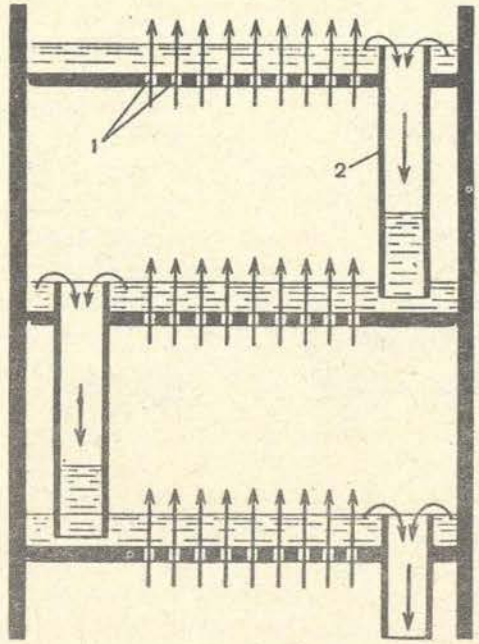


Fig. 82. Schema coloanei de barbotare (cu site): 1 – disc perforat; 2 – țeavă de scurgere

8.3.2.1. Coloane cu ajutaje

Coloanele cu ajutaje sînt aparate cilindrice. Pentru crearea unei suprafețe mari de contact și amestecarea intensă a fazelor lichide și gazoase, în ele se încarcă ajutaje – corpuri solide de forme diferite: sfere, cercuri, cilindri subțiri, confecționate din ceramică, porțelan, oțel. Ajutajele se încarcă neuniform sau în rînduri drepte cu straturi aparte de înălțimea 1,5 – 3,0 m, între care se instalează niște ghidaje conice. În dependență de regimul mișcării lichidului și a vaporilor, coloanele cu ajutaje pot lucra cu diferită eficacitate. În primul caz, cînd fluxul de vapori este compact integral, iar lichidul se scurge pe ajutaje în pelicule subțiri, contactul dintre faze se determină prin mărimea suprafeței ajutajului. Dacă viteza de mișcare a vaporilor se mărește pe contul barbotării ei prin lichid, contactul dintre faze crește și duce la intensificarea

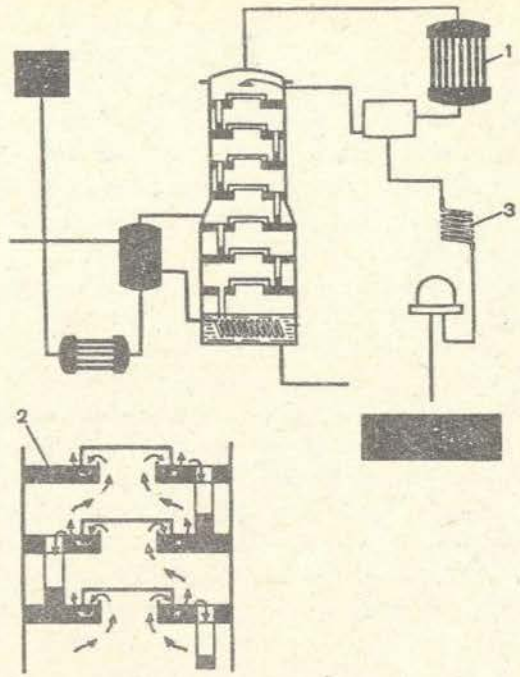


Fig. 83. Schema coloanei de barbotare (cu clopot): 1 – deflegmator; 2 – clopotul-disc; 3 – refrigerent final

procesului de schimb al maselor. Emulsionînd, lichidul ocupă tot volumul ajutajului, liber de vapori, devenind astfel mediu de dispersie, iar vaporii – faza dispersată – răspîndiți în lichid, astfel și mai mult intensificîndu-se gradul de separare a amestecului.

8.3.2.2. Coloane de barbotare

Coloanele de barbotare au un rînd orizontal de bariere – talere. Regimul de lucru al lor se deosebește puțin de cel cu ajutaje. Vaporii se răspîndesc în lichid în formă de bule și șuvițe, formînd o suprafață mare de contact.

Talerele cu site (perforate) au orificii cu diametrul de 2 – 5 mm, prin care pătrund vaporii. Vaporii barbotează printr-un strat de lichid cu înălțimea

de 25-30 mm pe talere, care se menţine cu ajutorul capetelor superioare ale ţevilor de scurgere, iar din partea inferioară – de presiunea vaporilor. Lichidul se scurge pe următorul taler numai prin ţevile de scurgere. Interacţiunea dintre vapori şi lichid are loc la o oarecare distanţă de fundul talerului în stratul de spumă şi stropi. Pentru funcţionarea normală a coloanelor trebuie ca vaporii să aibă presiunea necesară pentru depăşirea rezistenţei hidrostatice a lichidului pe taler. Dacă presiunea vaporilor este insuficientă, atunci lichidul se va scurge prin orificii şi va înăbuşi coloana.

Talerele cu clopot sînt înzestrate cu ştuţuri închise deasupra cu clopote. Vaporii trec prin stratul de lichid, nivelul căruia se menţine pe taler cu ajutorul ţevilor de scurgere. Capetele inferioare ale ţevilor sînt cufundate în lichidul talerului de mai jos, şi ca rezultat se creează un închizător hidraulic, care preîntîmpină trecerea prin el a vaporilor. Coloanele se deosebesc prin numărul de clopote pe taler. Cele prin barbotare asigură o separare destul de bună a amestecului.

Indiferent de construcţie, coloanele de rectificare pot fi atît periodice, cît şi cu acţiune continuă.

În cele cu acţiune periodică amestecul se încarcă în alambic, unde se menţine fierberea lui constantă. Vaporii nimeresc în coloana, irigată de flegmă, unde are loc întărirea lor. Altă parte de distilat din deflegmator şi condensatorul final, răcit pînă la o temperatură necesară, nimereşte în colectorul produsului finit.

Rectificarea decurge atîta timp, pînă cînd lichidul în alambic nu va atinge componenţa necesară. După aceasta încălzirea alambicului se opreşte, restul se goleşte, iar alambicul se umple din nou. La începutul procesului în coloană nimeresc vapori, bogaţi în componentul uşor volatil. În această perioadă coloana trebuie alimentată cu o cantitate mare de flegmă, pentru a separa din vapori componentul greu volatil aflat în el. În acest proces restul de cadă sărăceşte în componentul uşor volatil, iar vaporii tot mai mult se îmbogăţesc cu componentul greu volatil. În legătură cu aceasta pentru a obţine un distilat cu o componenţă constantă trebuie de mărit cantitatea de flegmă. Dacă însă cantitatea de flegmă va fi totdeauna constantă, atunci în distilat se va micşora concentraţia componentului uşor volatil (etanol).

Deficienţele coloanelor cu acţiune periodică sînt: scăderea calităţii produsului finit şi pierderile de căldură în momentul încărcării şi descărcării alambicului. Ele pot fi înlăturate în coloanele de rectificare cu acţiune continuă, care sînt alcătuite din două părţi: inferioară, în care are loc separarea componentului uşor volatil din flegma care curge de sus în jos, şi superioară,

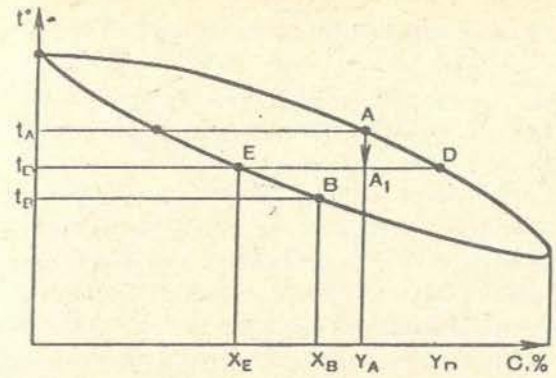


Fig. 84. Diagrama "Componenţă – proprietăţi" (a doua diagramă). Lămurire în text

de întărire, destinaţia căreia este de a îmbogăţi vaporii care se ridică în sus prin coloană cu componentul uşor volatil (fig. 79).

Amestecul iniţial se încălzeşte pînă la fierbere şi continuă cu o viteză necesară să se alimenteze în partea de epuizare a coloanei, apoi în deflegmator, din care pe partea superioară a coloanei se întoarce o cantitate egală de flegmă cu conţinut constant.

Interacţiunea dintre vapori şi lichid pe talerele coloanei de rectificare poate fi urmărită pe diagrama "Componenţă – proprietăţi" (fig. 84).

Vaporii A din alambic, care au temperatura t_A, nimerind pe talerul inferior, se amestecă cu lichidul-flegmă B. Contactînd cu flegma, care are o temperatură mai joasă – t_B, vaporii parţial se condensează. Pe contul căldurii care se elimină la condensare (entalpia) lichidul pe taler fierbe. Vaporii obţinuţi conţin component uşor volatil mai mult decît vaporii care se ridică din alambic. Componenţa lor corespunde poziţiei punctului D, iar temperatura – t_D. Flegma îmbogăţită cu componentul uşor volatil în momentul echilibrului sistemului A are temperatura egală cu temperatura vaporilor, componenţa ei corespunde punctului E, componenţa vaporilor în acest moment va fi Y_D, iar a flegmei X_E. Procesul se repetă pe următorul taler. Pe ultimul taler superior al coloanei ies vapori, care conţin la maxim componentul uşor volatil (etanol), de pe cel inferior curge flegma alcătuită în întregime din componentul greu volatil.

În afară de aceste construcţii cu coloane actualmente se folosesc aparate de rectificare de tip rotor, care se deosebesc prin aceea că sînt compacte, au un randament mare, o rezistenţă hidraulică neînsemnată şi posibilitatea de a le folosi în condiţii nestaţionare.

Calitatea alcoolului rectificat se reglementează de farmacopee.

8.3.3. Etanolul ca extragent şi solvent

Etanolul este un solvent bun pentru alcaloizi, heterozide, uleiuri volatile, răşini şi alte substanţe, care se dizolvă în apă în cantităţi relativ mici.

Alcoolul trece mult mai greu decît apa prin membrana celulelor. Deshidratînd albuminele şi mucilagiile, etanolul le transformă în precipitate, care astupă porii celulelor şi, astfel, complică difuziunea. Cu cît concentraţia alcoolului va fi mai mică, cu atît mai uşor el va pătrunde în celule.

Cu cît etanolul este mai concentrat, cu atît mai rar au loc în el procesele hidrolitice. Etanolul inactivează fermenţii.

Etanolul are proprietăţi bactericide. În extractele, care conţin nu mai puţin de 20% alcool, nu se dezvoltă nici microorganismele, nici ciupercile.

Etanolul farmacologic nu este indiferent. El acţionează local, la fel are acţiune totală, fapt de care trebuie de ţinut cont la prepararea extractelor.

Etanolul este destul de volatil şi extractele etanolice se vaporizează uşor pînă la lichide dense şi substanţe uscate. Pentru a păstra acţiunea substanţelor termolabile evaporarea şi uscarea se fac sub vid.

Etanolul este inflamabil, de aceea, lucrînd cu el, trebuie de respectat tehnica securităţii contra incendiilor.

Etanolul este un produs limitat şi se livrează industriei farmaceutice după regulile în vigoare. Însă după preţul de cost – acesta este un extragent accesibil. Deci, etanolul este un extragent cu un spectru de extracţie şi mai mare decît apa, iar proprietăţile lui ca extragent depind de concentraţie.

8.3.4. Tăria etanolului

Tăria soluţiei hidroetanolice – a alcoolului etilic – se numeşte conţinutul procentual al etanolului absolut (anhidru) în soluţia dată. Tăria etanolului poate fi exprimată în % de masă, care arată cantitatea etanolului în unităţi de masă în 100 g de solvent, ori în % de volum, care arată volumul etanolului absolut în mililitri în 100 ml de soluţie. Deoarece volumul soluţiei hidroetanolice se schimbă în dependenţă de temperatură, tăria lui în % de volum se referă la temperatura de 20°C.

Transformarea procentelor de volum (q) în cele de masă (p) se efectuează prin formula:

$$p = q \frac{\rho_{100}}{\rho_q},$$

iar transformarea procentelor de masă (p) în procente de volum (q) – după formula:

$$q = p \frac{\rho_p}{\rho_{100}},$$

unde ρ_{100} – densitatea etanolului 0,78927 absolut; ρ_q – densitatea soluţiei hidroetanolice, tăria căreia este q% de volum, ρ_p – densitatea soluţiei hidroetanolice, tăria căreia este p% de masă.

Evidenţa etanolului se face în unităţi de volum. Volumul etanolului şi al soluţiilor hidroalcoolice se exprimă în litri (decalitri) la temperatura normală. După volumul soluţiei hidroetanolice la temperatura dată şi tăria lui se poate determina conţinutul etanolului absolut în soluţie. Bunăoară, dacă în vas la temperatura de 20°C sînt 200 l de etanol, iar tăria la aceeaşi temperatură – 95,5%, atunci în volumul dat etanol absolut va fi:

$$X = \frac{200 \times 95{,}5}{100} = 191 \text{ l.}$$

Tăria etanolului se determină cu ajutorul alcoolmetrului metalic sau de sticlă. În industria farmaceutică tăria etanolului se determină de obicei cu alcoolmetrul de sticlă, care se aseamănă cu areometrul. Practic, determinarea tăriei etanolului se efectuează de obicei la temperaturi mai ridicate sau mai joase de 20°C. În aceste cazuri pentru determinarea concentraţiei etanolului în soluţiile hidroetanolice la 20°C se folosesc tabele speciale, alcătuite de către Comitetul de Stat pentru standarde, măsuri şi aparate de măsurare.

Conţinutul etanolului în soluţia hidroetanolică se poate determina şi cu ajutorul refractometrului, deoarece soluţiile de etanol au diferiţi indici de refracţie. De asemenea, conţinutul etanolului în soluţii poate fi determinat şi după mărimea tensiunii superficiale.

Tăria soluţiei hidroetanolice date poate fi determinată uşor, dacă se ştie densitatea ei. În anexa FS XI este tabelul 1, care indică raportul dintre densitate, procente de masă şi de volum ale soluţiilor hidroetanolice. Amestecînd etanolul cu apa, se elimină căldură şi temperatura amestecului astfel se măreşte. Cantitatea de căldură eliminată depinde de raportul dintre etanol şi apă şi temperatura lichidelor în amestec. Temperatura care se elimină la obţinerea 1 kg de amestec hidroetanolic, se numeşte *căldură de amestecare*. Cea mai mare căldură de amestecare se elimină la obţinerea etanolului de 30% de masă. O dată cu micşorarea şi mărirea concentraţiei etanolului căldura de

amestecare scade, iar cu mărirea temperaturii lichidelor ce se amestecă căldura de amestecare de asemenea se micşorează.

O dată cu eliminarea căldurii, amestecînd etanolul cu apa, are loc fenomenul de contracţie, care se exprimă prin micşorarea volumului totaî faţă de suma aritmetică a volumelor lichidelor iniţiale. Bunăoară, amestecînd 50 l de etanol cu 50 l de apă, nu vom obţine 100 l de amestec, ci numai 96,4 l. Mărimea de contracţie a amestecului de etanol şi apă este funcţia raportului dintre etanol şi apă. Maximul contracţiei are loc la amestecul de etanol–apă cu tăria de 54-56%. Aşadar, pentru a primi 100 l de etanol de 54%, trebuie de luat 54 l de etanol şi 49,679 l apă. Contracţia – 3,679 l. Din cauza acestei particularităţi a etanolului diluarea şi întărirea soluţiilor lui cer totdeauna calcule preventive ale cantităţilor necesare de etanol şi apă pentru obţinerea soluţiilor etanolice de concentraţia necesară. Pentru a uşura calculele şi a preveni greşelile eventuale sînt pregătite un şir de tabele-îndrumare folosite la diluarea şi întărirea soluţiilor apoase ale etanolului. Cinci din aceste tabele se află în anexă la FS XI. În lucrul practic se folosesc de asemenea formule simple, care ajută la diluarea etanolului în procente de volum şi de masă, precum şi la obţinerea din etanol concentrat şi diluat a etanolului de concentraţia necesară medie. Aceste calcule sînt descrise la standardizarea soluţiilor medicamentoase.

8.3.5. Măsurarea şi păstrarea etanolului

Volumul etanolului se determină cu ajutorul măsurătorului. Măsurătorul reprezintă un cilindru cu fund convex instalat vertical. Este înzestrat cu ştuţuri şi robinete pentru a evacua şi a încărca măsurătorul cu etanol. Ţeava pentru turnarea etanolului coboară pînă la fund. În pereţii măsurătorului se află ferestruici, pe ramele cărora sînt linii. Alături de ferestruici sînt montate robinete pentru luarea probelor la analiză. În capac este o fereastră pentru a lumina conţinutul măsurătorului, conductă de aer şi gură de acces. Măsurătoarele obişnuite sînt de 50-100 dal.

Deoarece volumul aparatului în măsurător se schimbă în dependenţă de valoarea temperaturii, apoi determinînd cantitatea de etanol absolut în soluţie trebuie de avut în vedere temperatura amestecului etanol apos. Pentru aceasta se folosesc aceleaşi tabele ale Comitetului de Stat pentru standarde, măsuri şi aparate de măsurare, unde este dată tabela înmulţitorului.

De exemplu, în măsurător sînt 50 de dal de etanol, tăria căruia este egală la 20°C cu 95%. Temperatura etanolului în măsurător –12°C. După tabelul corespunzător aflăm înmulţitorul 0,958, îl înmulţim cu 50 şi obţinem 47,9 dal. Astfel determinăm că în măsurător se află 47,9 dal de etanol absolut. Etanolul este inflamabil. Temperatura izbucnirii –12,2°C, concentraţia explozibilă – 3,28–18,95%, presiunea vaporilor la 20°C – 5865,2 N/m^2 (44 mm Hg).

8.4. ALŢI SOLVENŢI ŞI EXTRAGENŢI ORGANICI

Alcoolul metilic (CH_3OH) se obţine pe cale sintetică. Lichid incolor, transparent, cu miros slab, asemănător etanolului. Se amestecă cu apa în toate raporturile. Lichid puternic toxic: fiind administrat intern, 10 ml duc la atrofierea nervului oftalmic; dozele de 15–20 ml sînt letale. Cei ce lucrează cu metanolul trec un instructaj special unde se lămureşte toxicitatea metanolului şi măsurile de securitate. Se păstrează sub plombă. Otravă.

Alcoolul izopropilic ($CH_3CH(OH)–CH_3$). Se obţine pe cale sintetică. Lichid incolor, cu apa formează un amestec fierbător continuu, care conţine 12,3% apă. Densitatea relativă – 0,785. Temperatura de fierbere – 82°C.

Glicerolul ($CH_2OH.\ CHOH.\ CH_2OH$). Glicerolul folosit în condiţii de uzină trebuie să fie transparent, incolor, fără miros sau cu miros specific slab şi reacţie neutră. Se amestecă cu apa şi alcoolul în toate raporturile; este aproape insolubil în eter, insolubil în uleiuri vegetale, higroscopic. Ca extragent curat nu se foloseşte, deoarece este foarte viscos. Intră în componenţa amestecurilor la extracţia unor tincturi şi extracte, cînd nu se întrebuinţează evaporarea. Glicerolul medicinal conţine 13% apă. Se sterilizează la temperatura de 150°C timp de o oră.

În concentraţie de pînă la 30% glicerolul se foloseşte ca solubilizator în amestec cu apa şi etanolul. Se utilizează ca solubilizator în concentraţia de pînă la 10% la soluţiile de celanidă, vipraxin, mezaton şi fetanol.

Soluţia de glicerol în concentraţie de pînă la 15%, pregătită în amestec cu glucoza – 10%, natriu ascorbinat – 50% şi 0,9% natriu clorid nu posedă acţiuni hemolitică, toxică şi pirogenă.

Acetona ($CH_3CO.\ CH_3$). Lichid incolor, cu miros caracteristic. Densitatea relativă – 0,798. Temperatura de fierbere – 56,2°C. Se amestecă bine în toate raporturile cu apa şi solvenţii organici.

Acidul acetic (CH_3COOH). Se foloseşte acidul acetic anhidru şi soluţiile lui apoase. Acidul acetic anhidru la temperatura de 16,6°C se cristalizează, cristalele amintesc gheaţa (de aici altă denumire – acid acetic glacial). Se amestecă (în afară de apă) în toate raporturile cu etanolul, eterul, cloroformul, benzolul şi alţi solvenţi organici.

Eterul etilic ($C_2H_5O–C_2H_5$). Ca solvent şi extragent trebuie să corespundă cerinţelor monografiei farmacopeice "Aether medicinalis". Eterul este solubil în 12 părţi de apă, se amestecă în toate raporturile cu alcoolul, cloroformul, eterul de petrol, uleiurile vegetale şi eterice.

Eterul ca extragent are aceleaşi neajunsuri ca şi etanolul, dar este mai periculos. Însă din cauza proprietăţilor lui selective el se întrebuinţează ca solvent şi extragent cu separarea mai apoi completă a lui din preparate.

Benzenii (amestecuri compuse de fracţii uşoare de hidrocarburi) reprezintă nişte fracţii fine, obţinute la distilarea directă a petrolului. Una din principalele proprietăţi ale benzenului este volatilizarea mare. Benzenul folosit ca extragent are temperatura iniţială de fierbere 70°C. Conţinutul hidrocarburilor aromatice se limitează pînă la 4%. Este uşor inflamabil, îndeosebi benzenul numit eter de petrol.

Cloroformul ($CH.Cl_3$). Se foloseşte cloroformul care corespunde cerinţelor monografiei farmacopeice "Chloroformium". Densitatea relativă 1,474–1,483. Temperatura de fierbere 59,5–62°C. Se amestecă în toate raporturile cu etanolul, eterul, benzenul, uleiurile vegetale şi cele eterice. Este greu solubil în apă (1:200), nu se amestecă cu glicerolul.

Dicloretanul ($C_2H_4Cl_2$). Lichid incolor cu miros asemănător cloroformului. Se amestecă cu etanolul şi eterul, grăsimile, uleiurile minerale, răşinile. Dicloretanul este puţin inflamabil (temperatura de izbucnire 21,1°C). Respirînd vaporii lui, ne intoxicăm.

Metilencloridul (CH_2Cl_2). Este un solvent şi extragent relativ nou pentru industria farmaceutică. Are densitatea relativ mare (3,33) şi temperatura de fierbere joasă, apropiată de cea a eterului etilic şi de petrol (41°C).

Uleiurile vegetale se obţin prin presare la rece, bine sedimentate, de culoare galbenă. Mai des se folosesc uleiurile de piersice, migdale şi floarea-soarelui.

Uleiurile vegetale se amestecă cu eterul, cloroformul, benzenul, uleiurile minerale şi eterice. Sînt insolubile în etanol (în afară de uleiul de ricin) şi apă. Rîncezesc, ceea ce duce la mărirea indicelui de aciditate. Uleiurile vegetale sînt extragenţi cu proprietăţi selective.

8.5. SOLVENŢI NEAPOŞI MODERNI ŞI SOLUBILIZATORI

Solvenţii neapoşi se folosesc pe larg la prepararea soluţiilor injectabile în acele cazuri, cînd preparatele medicamentoase sînt practic insolubile în apă sau alţi solvenţi. Ei se folosesc şi cînd soluţiile apoase sînt nestabile. Alt caz de întrebuinţare este pentru a mări termenul de valabilitate a soluţiilor injectabile şi a spori calitatea formelor medicamentoase gata.

În afară de uleiurile de piersice, migdale, arahide în calitate de solvenţi neapoşi se folosesc şi propilenglicolul, glicerolul (pînă la 30%), polioxietilenglicolii, etiloleatul, izopropilmiristatul, benzilbenzoatul, dimetilacetamida, dimetilsulfoxidul ş.a.

Solvenţii pentru injecţii se deosebesc prin proprietăţi specifice cum ar fi: fluiditatea şi nenocivitatea. Nenocivitatea faţă de organismul uman înseamnă lipsa toxicităţii, lipsa de proprietăţi alergice sau iritante ale ţesuturilor, farmacologic inactive, lipsa pirogenelor, indici apropiaţi ai pH–ului solventului şi ai soluţiei obţinute cu indicele pH–mediului biologic în locul injecţiei, lipsa efectului hemolitic, compatibilitatea cu substanţa medicamentoasă fără a schimba acţiunea ei biologică.

Deoarece cantitatea de solvent este de cîteva ori mai mare decît cantitatea de substanţă activă, indicii toxicităţii solvenţilor trebuie să fie cu mult mai mici decît ai substanţei.

La alegerea solventului pentru prepararea soluţiilor injectabile însemnătate principială au următoarele proprietăţi fizice: *fluiditatea* (solventul trebuie să fie fluid într-o diferenţă mare de temperaturi); *transparenţa* (ce ne vorbeşte de omogenitatea solventului); *temperatura de fierbere* (e de dorit să fie mai mare de 100°C, atunci se poate face sterilizarea termică); *stabilitatea chimică* (proprietatea de a fi sterilizat fără descompunere termică sau radiochimică, lipsa de interacţiune cu agenţii de sterilizare chimică); *presiunea osmotică* (solventul trebuie să creeze o aşa presiune osmotică, care ar permite pătrunderea lui prin membrana celulelor); *vîscozitatea* (duce la obţinerea formelor prolongate); *solubilitatea sau amestecarea cu apa* (după proprietatea dată solvenţii se separă în două grupe: hidrofile şi hidrofobe).

Din punct de vedere biofarmaceutic o proprietate însemnată a solvenţilor neapoşi este solubilitatea sau amestecarea lor cu apa. De aceasta depinde viteza de absorbţie a substanţei medicamentoase şi toleranţa locală. Cînd substanţa medicamentoasă se administrează în organism

Tipurile principale de substanţe auxiliare folosite la producerea formelor injectabile

Tabelul 4

Scopul folosirii	Tipurile principale de compuşi chimici
Stabilizatori	Sulfiţi, complexoni
Conservanţi	Esteri ai acidului n, o-benzoic (parabeni), compuşi ai fenolului
Stimulatorii solubilităţii	Uretanul, alcoolul benzilic
Emulgatori	Lecitina, tween—60, tween—80
Anestezice	Anestezice locale, glucoza
Mediu tampon	Acizi carbonici şi minerali, săruri
Mediu izotonic	Natriul clorid, glucoza
Alte scopuri	Hidrolizat de gelatină, compuşi organici ai siliciului

într-un solvent neapos (nepolar), bunăoară, în ulei vegetal, substanţa va rămîne timp îndelungat în soluţia uleioasă, care difuzează încet în ţesuturile din jurul injecţiei. O aşa soluţie injectabilă manifestă acţiunea sa terapeutică lent şi numai după aceea, cînd va fi resorbată complet. Şi dimpotrivă, substanţa medicamentoasă introdusă în organism, fiind prealabil dizolvată într—un solvent care se amestecă cu apa, bunăoară, polietilenglicolul, va feri organismul bolnavului de un şir de complicaţii, care au loc în cazul injecţiilor uleioase sau lor asemănătoare (dureri, arsuri, infiltrate ş. a.) şi de asemenea va mări efectul de acţiune, micşorînd deseori complicaţiile toxice.

De aceea în cele mai multe cazuri solvenţii neapoşi se folosesc în amestec (cînd se amestecă) cu apa.

Solvenţii,după polaritatea lor,se împart în:

Polari: butilenglicolul, glicerolul, glicofurolul, gliceroformalolul, N, β—oximetillactamida, dimetilacetamida, N,N—dimetilacetamida, propilenglicolul, polietilenglicolul, alcoolul izopropilic, alcoolul etilic, dimetilsulfoxidul.

Nepolari: benzilbenzoatul, izopropilmiristatul, uleiurile vegetale, alcoolul benzilic, etiloleatul.

Proprietăţile chimice ale solvenţilor nepolari.

Dintre proprietăţile chimice care trebuie reţinute, alegînd solvenţii

sînt: stabilitatea chimică în condiţii normale, de asemenea stabilitatea faţă de acizi şi alcalii; componenţă constantă (standard); puritate chimică vădită; lipsa de interacţiune dintre solvent şi substanţa activă (compatibilitate chimică), lipsa interacţiunilor chimice dintre solvent şi substanţele auxiliare folosite în lucru.

După natura lor chimică solvenţii nepolari folosiţi la producerea soluţiilor injectabile pot fi clasaţi în următoarele grupe:

- uleiuri vegetale;
- alcooli (monohidroxilici şi polihidroxilici);
- eteri şi esteri;
- dioxolani şi dioxani;
- amide;
- sulfoxizi şi sulfoni.

8.5.1. Uleiurile vegetale

Uleiurile vegetale sînt primii solvenţi nepolari utilizaţi pentru prepararea soluţiilor injectabile. În unele preparate ei se folosesc aparte, în alte cazuri fiind combinaţi, bunăoară cu benzilbenzoatul, etiloleatul sau polietilenglicolii cu masă moleculară diferită. Se folosesc de obicei intramuscular, mai rar subcutanat. Suspensiile fine se folosesc intravenos.

Conform farmacopeii internaţionale, uleiurile pentru injecţii trebuie să corespundă următoarelor cerinţe: indice de aciditate 0,4—0,2, indice de iod 79—128, indice de săpunificare 185—200.

Uleiurile pentru injecţii nu trebuie să conţină uleiuri minerale şi substanţe ce se solidifică la temperatura camerei. Cel mai stabil şi bun pentru soluţiile injectabile este uleiul de sezam, care conţine sezamină şi sezamolină — inhibitori naturali de oxidare.

În ultimul timp în multe ţări,în afară de uleiuri,în calitate de solvenţi au început să se folosească pe larg preparatele pentru alimentarea curativă în formă de emulsii stabile de tipul A/U pentru uz intravenos.

Un interes deosebit prezintă metoda de alimentare parenterală. Ea permite introducerea substanţelor, pe care organismul ca atare nu le sintetizează, bunăoară acizii arahidonic şi linolic sub formă de vitamina G. O dată cu grăsimile în organism nimeresc vitaminele solubile în grăsimi A, D, E, K, de asemenea fosfolipidele şi alte substanţe necesare. Pentru a obţine emulsii destinate alimentării parenterale se folosesc uleiurile de soia, sezam sau măsline în combinare cu lecitina în calitate de emulgator.

Trebuie de menţionat că folosirea uleiurilor în calitate de solvent deseori întîmpină dificultăţi atît la preparare, cît şi la utilizarea lor clinică. Astfel soluţiile uleioase deseori provoacă dureri mari, duc la formarea oleomei. Uleiurile "îmbătrînesc", oxidîndu-se în timpul păstrării. În tehnologia preparării soluţiilor uleioase se folosesc solvenţii inflamatori; din cauza vîscozităţii mari filtrarea încetineşte. De aceea sortimentul soluţiilor uleioase este mic.

8.5.2. Alcoolii

Alcoolul monohidroxilic, cît şi cel polihidroxilic se folosesc pe larg în diferite ţări în calitate de solvenţi nepolari. Ei sînt hidrosolubili, mult mai fluizi decît uleiurile, în ei se dizolvă un număr mare de substanţe medicamentoase. Sînt accesibili şi în multe ţări se livrează în cantităţi mari.

Fiind folosiţi ca solvenţi pentru soluţii injectabile, în contact cu oxidanţii pot forma substanţe toxice (se oxidează) – aldehide şi alţi acizi. Bunăoară, alcoolul etilic (clasa a cincea de toxicitate) trece în aldehidă acetică (clasa a treia de toxicitate) şi acid acetic. În prezenţa acizilor se transformă în eter.

Dintre alcoolii monohidroxilici cel mai răspîndit este etanolul, din cei polihidroxilici – propilenglicolul, glicerolul şi polietilenglicolul.

8.5.2.1. Etanolul

Se foloseşte în calitate de solubilizator în amestec cu apa la obţinerea soluţiilor de hidrocortizon, a unui şir de preparate cardiotonice: digitoxina (50% etanol), mefenazina (25%), digoxina (10%), în soluţii pentru alimentarea parenterală ş. a.; în concentraţie de 2–5% – la soluţiile injectabile de celanidă, strofantină, convalatoxină, dibazol, digitoxină, adonizidă ş. a.

8.5.2.2. Propilenglicolul

Propilenglicolul curat se foloseşte rar. Mai des se foloseşte în formă de soluţie apoasă de 40–70%, de asemenea ca solubilizator în amestec cu etanolul, etanolamina, polietilenglicolul.

Soluţiile cu concentraţie de pînă la 50% de propilenglicol se folosesc intravenos, cele cu concentraţia mai mare de 50% – intramuscular. S-a studiat soluţia injectabilă a propilenglicolului ca solubilizator la aşa preparate injectabile cum sînt: digoxina, acetildigoxina, prednizolonul, hidrocortizonul acetat.

8.5.2.3. Polietilenglicolii (PEG)

Polietilenglicolii sînt polimeri ai etilenului oxid cu formula generală: $H–(OCH_2–CH_2)_n–OH$, unde n poate să se schimbe de la 2 pînă la 85 şi mai mult. De aceea ei se separă în dependenţă de masa lor moleculară. PEG–200, 300, 400, 600 prezintă lichide higroscopice, vîscoase, incolore, cu reacţie neutră, fiziologic indiferente, solubile în apă şi alcool, stabile la conservare, nu hidrolizează.

În ţările de peste hotare, pentru prepararea soluţiilor, preparatelor, care uşor hidrolizează în mediu apos, în calitate de solvenţi se folosesc pe larg PEG–300, 400. PEG cu concentraţia de pînă la 70% se utilizează pentru injecţii intravenoase şi intramusculare.

PEG sînt oficinali în multe farmacopei străine. Se folosesc pe larg şi esterii lor – bunăoară tweenurile.

8.5.3. Esterii

Esterii sînt mai puţin vîscoşi decît uleiurile şi sînt folosiţi tot mai des ca solvenţi la prepararea soluţiilor injectabile. Se întrebuinţează frecvent, în combinare cu uleiurile, benzilbenzoatul, izopropilmiristatul şi oleatul de etil. Însă, folosind esterii ca solvenţi pentru soluţii injectabile, trebuie de reţinut că în mediu acid sau alcalin ei hidrolizează pînă la alcoolul şi acidul corespunzători; hidroliza creşte o dată cu temperatura.

8.5.3.1. Benzilbenzoatul

Reprezintă un lichid uleios, incolor, cu miros uşor aromatic şi gust neplăcut. Este solubil în uleiurile grase, etanol şi eter, se dizolvă greu în

apă şi glicerol. În benzilbenzoat se dizolvă un şir de preparate greu solubile sau insolubile în solvenţii obişnuiţi (amida acidului lipidic, teturamul). Benzilbenzoatul este recomandat pentru prepararea soluţiilor preparatelor hormonale într-un solvent compus. Este introdus în farmacopeile multor ţări. Trebuie păstrat în flacoane închise ermetic la loc ferit de lumină.

8.5.3.2. Etilacetatul

Etilacetatul este un lichid incolor, stabil, se amestecă cu apa, în mediu apos hidrolizează uşor, este slab toxic.

Se foloseşte ca solubilizator la soluţia de estronă în ulei de ricin. Este un solvent răspîndit pe larg în industria farmaceutică. Lucrînd cu el, nu s-au observat cazuri de intoxicaţie.

8.5.3.3. Etiloleatul

Este un lichid uleios slab-gălbui, insolubil în apă, se amestecă cu etanolul, eterul, uleiurile. Datorită stabilităţii chimice şi proprietăţilor de solvatare mari el se foloseşte pe larg ca solvent substituind uleiurile vegetale. Este mai puţin vîscos decît uleiurile, mai uşor se absoarbe de ţesuturi. Unele soluţii (comparate cu cele uleioase) au proprietăţi prolongatoare. S-a observat acţiunea mărită a hormonilor dizolvaţi în etiloleat.

Etiloleatul la aer se oxidează formînd peroxizi. De aceea în el se adaugă un amestec de antioxidant în calitate de 0,03% care prelungeşte stabilitatea lui pînă la 2 ani. Vîscozitatea, indicii de aciditate şi de iod ai etiloleatului la păstrare nu se schimbă. Se foloseşte ca solvent la soluţia de progesteronă, dimestrolă, testosteronă propionată etc., prin urmare s-a modernizat tehnologia soluţiilor injectabile: nu e nevoie de deshidratarea prealabilă a uleiurilor, de sterilizarea lor prealabilă, s-au uşurat operaţiile de filtrare şi înfiolare. Este introdus în farmacopeile multor ţări.

8.5.4. Amidele

Solvenţi care fac parte din grupa amidelor. În soluţiile injectabile se folosesc de obicei în concentraţia de la 5 pînă la 80% deseori fiind amestecaţi cu propilenglicolul şi etanolamina.

Reprezentanţii principali sînt: N, N-dimetilacetamida, N-metilacetamida şi N,β-oxietillactamida.

N, N-dimetilacetamida se amestecă în toate rapoartele cu apa, alcoolul, se dizolvă bine în solvenţi organici şi acizi minerali, este slab toxică.

Pentru prepararea soluţiilor injectabile de levomicetină,oxitetraciclină, tetraciclină se foloseşte soluţia apoasă de 50% de dimetilacetamidă. Se utilizează ca solvent pentru sulfanilamide.

N, β-oxietillactamida reprezintă un lichid incolor, vîscos ca siropul, care se amestecă cu apa. Se foloseşte în soluţie apoasă de 50%. Este stabil, nu irită ţesuturile. Se foloseşte în soluţiile injectabile de tetraciclină, acţiunea preparatului durează 24 ore.

Cel mai des în calitate de solvent pentru soluţiile injectabile se foloseşte apa. Numai în acele cazuri, cînd apa nu corespunde cerinţelor, anumitor indici (bunăoară, solubilitatea parţială a substanţei medicamentoase, soluţie nestabilă), e necesar schimbul ei parţial sau complet cu solvenţi neapoşi. În calitate de solvenţi pentru soluţiile injectabile se folosesc benzilbenzoatul, etanolul şi glicerolul, deseori excepţie fac uleiurile vegetale (de piersici, soia, măsline, floarea-soarelui etc).

Problemele principale care sînt soluţionate cu ajutorul solvenţilor nepolari sînt: obţinerea soluţiilor substanţelor medicamentoase insolubile sau puţin solubile în apă; obţinerea soluţiilor stabile a substanţelor medicamentoase, ce hidrolizează uşor; prelungirea termenului de valabilitate al soluţiilor la stocare; reglarea acţiunii substanţei medicamentoase – vitezei de absorbţie şi de eliminare din organism; mărirea eficacităţii acţiunii biologice a substanţei active şi micşorarea efectului ei secundar; obţinerea preparatelor injectabile pentru nutriţia parenterală.

Capitolul 9

PREPARATELE EXTRACTIVE DIN PRODUSE VEGETALE

La medicamentele extractive de origine vegetală, producţia cărora este organizată în condiţii de uzină, se referă tincturile, extractele, preparatele maximal purificate şi preparatele unor substanţe individuale. În unele manuale şi monografii aceste medicamente se întîlnesc sub denumirea de "preparate galenice" – astfel numite în cinstea renumitului savant roman, medic şi farmacist Claudius Galenus (131–201 e.n.). Preparatele galenice sub formă de infuzii, decocturi, tincturi şi extracte fluide, moi sau uscate, obţinute din plante, multe secole au fost utilizate pe scară largă în medicină. Însă apariţia substanţelor pure, rezultate prin sinteză sau prin extracţie, realizate în medicamente standardizate şi stabile, a pus în declin utilizarea produselor extractive din plante.

În acelaşi timp valoarea preparatelor extractive nu poate fi neglijată, deoarece prin extracţie se obţine un total de principii active care posedă o activitate terapeutică mai completă şi deseori sînt preferabile substanţelor sintetizate sau izolate.

În evoluţia preparatelor extractive putem observa schimbări atît în metodele de preparare, cît şi în utilizarea de diferiţi extragenţi. Astfel, preparatele tipice perioadei lui Galenus se obţineau din produse vegetale prin intermediul vinului, oţetului, mierii, uleiului, numite vinuri medicinale, uleiuri medicinale, miere oţetită etc.

În epoca dezvoltării farmaciei, strîns legată de numele renumitului medic arab Avicena, au apărut asemenea preparate galenice cum sînt apele aromate, obţinute prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din plantele eterooleaginoase, siropurile, esenţele etc.

Obţinerea etanolului de către alchimistul francez R.Lulli a deschis o nouă etapă în perfecţionarea preparatelor extractive. Etanolul s–a dovedit a fi un extragent care permite a extrage o gamă destul de largă de principii active şi a obţine preparate stabile. Astfel au apărut tincturile şi extractele care se folosesc pînă în prezent.

Prin anii 60 ai sec. XIX au apărut noi preparate extractive numite şi preparate neogalenice care se deosebesc de cele galenice prin aceea că sînt parţial sau maximal purificate de substanţele balast.

Preparatele extractive tradiţionale includ atît preparate lichide obţinute în urma extracţiei fără înlăturarea extragentului (tincturi), cît şi preparate la care în procesul preparării solventul parţial sau total este îndepărtat (extracte fluide, moi sau uscate).

Procesul de extracţie este procesul de bază la obţinerea preparatelor extractive, de aceea îl vom examina mai detailat.

9.1. BAZELE TEORETICE ALE PROCESULUI DE EXTRACŢIE

Scopul extracţiei este de a epuiza produsul vegetal şi de a separa cantitativ componentele solubile cu acţiune farmacodinamică bine determinată. Printre grupele cele mai importante de principii active care pot fi extrase se numără heterozidele, saponizidele, uleiurile volatile etc. Concomitent produsele vegetale conţin şi cantităţi însemnate de substanţe inerte din punct de vedere farmacologic care pot dificulta procesul şi constituie un balast. La această grupă se referă albuminele, proteinele, pectinele, celuloza, gumele, amidonurile etc. De aceea un rol important în procesul de extracţie îl au selectarea principiilor active de cele inerte şi obţinerea unui produs maximal eficace şi stabil.

În procesul extracţiei predomină fenomenele de difuziune (schimb de substanţe) bazate pe echilibrarea conţinutului de substanţe dintre soluţia din celulele produsului vegetal şi a extragentului.

La obţinerea produselor extractive procesul de extracţie, de obicei, are loc în sistemul corp solid–lichid. Extracţia în sistemul lichid–lichid se utilizează doar în cazul purificării extractului obţinut din produs vegetal, cît şi la obţinerea substanţelor individuale.

Spre deosebire de procesul de dizolvare, la care trecerea în solvent a substanţei este totală, la extracţie are loc doar un transfer parţial formînd, de obicei, două faze: soluţia principiilor active în celulele şi spaţiul intercelular din produsul vegetal gonflat şi soluţia de substanţe extractive în extragent, care spală produsul vegetal.

Transferul dintr–o fază în alta are loc atît timp, cît ele au o diferenţă de concentraţie care este forţa motrice a procesului de extracţie.

Transportul substanţelor extractive în extragent are loc în urma difuziunii moleculare şi convective.

Difuziunea moleculară are loc de obicei în repaus macroscopic ca rezultat al mişcării haotice, neregulate a moleculelor aflate la frontiera dintre faze.

Acest proces de difuziune matematic poate fi exprimat prin ecuaţia legii lui Şciukarev–Fikk

$$dm_s = -D_s \frac{\mathcal{P}_{s_1} - \mathcal{P}_{s_2}}{l} ds d\tau,$$

unde: D_s – coeficientul difuziunii moleculare care reprezintă cantitatea de substanţă (kg) difuzată în timp (s) prin suprafaţa de 1 m^2, grosimea stratului de 1 m şi diferenţa de concentraţii de 1 kg/m^3; dm_s – masa substanţei difuzate, kg; $\mathcal{P}_{s_1} - \mathcal{P}_{s_2}$ – gradientul de concentraţie, kg/m^3; ds – suprafaţa de contact a fazelor, m^2; l – grosimea stratului, m; $d\tau$ – timpul de difuziune, s; semnul (–) orientează procesul de extracţie în direcţia micşorării concentraţiei (din celulă).

Conform relaţiei de mai sus, cantitatea de principii active difuzată în extragent este direct proporţională cu diferenţa de concentraţii, suprafaţa de contact a fazelor, timpul de difuziune, coeficientul de difuziune şi invers proporţională grosimii stratului.

Difuziunea convectivă are loc în urma transferului de substanţe extractive în porţiuni mici de soluţie. Transferul convectiv de substanţe poate avea loc atît în condiţii obişnuite (libere), cît şi în condiţii forţate. Procesul liber de transfer se petrece pe contul diferenţei de densităţi ale soluţiei şi extragentului, schimbărilor de temperatură, coloanei hidrostatice de lichid. Transferul convectiv forţat are loc în condiţii de schimbări hidrodinamice (amestecare, vibraţie, turbulenţă etc.).

Cantitatea de substanţă transferată în urma difuziunii convective matematic poate fi exprimată prin următoarea relaţie:

$$dm_s = -B(\mathcal{P}_{s_1} - \mathcal{P}_{s_2}) ds d\tau,$$

unde: B – coeficientul difuziunii convective, care indică cantitatea de substanţă transferată timp de 1 s prin suprafaţa de 1 m^2, cînd diferenţa de

concentraţii este de 1 kg/m^3; dm_s – masa de substanţă transferată din faza lichidă în torentul în mişcare al unui alt lichid, kg; $\mathcal{P}_{s_1} - \mathcal{P}_{s_2}$ – gradientul de concentraţie a substanţei, care trece în şuvoi la suprafaţa fazei ($\mathcal{P}_{s_1}$) şi în centrul şuvoiului de lichid în mişcare ($\mathcal{P}_{s_2}$), kg/m^3; ds – suprafaţa de contact a fazelor, m^2; $d\tau$ – timpul de difuziune, s; semnul (–) – orientarea procesului de extracţie în direcţia micşorării concentraţiei (din faza cu concentraţie mărită).

Difuziunea convectivă prezintă un mare unteres practic, deoarece sporeşte intensificarea procesului metabolic.

9.2. ETAPELE PROCESULUI DE EXTRACŢIE

Procesul de extracţie are mai multe particularităţi legate de structura celulelor şi proprietăţile fizico-mecanice ale produsului vegetal. Extracţia principiilor active care se află în interiorul celulelor de obicei se face din produsul vegetal uscat şi pentru a le extrage extragentul trebuie să confrunte bariera celulară.

La uscarea produsului vegetal celula îşi schimbă proprietăţile sale şi ca rezultat membranele celulare îşi pierd semipermeabilitatea şi capătă proprietăţi de perete poros în care pot fi pînă la 20 000 şi mai mulţi pori cu diametrul de la 0,2–0,3 mm pînă la zeci şi sute de nanomeri. Procesul de extracţie capătă un caracter de dializă prin acest perete poros şi se desfăşoară în mai multe etape care încep cu pătrunderea extragentului în produsul vegetal (îmbibarea şi gonflarea), mai departe are loc umectarea substanţelor aflate în celulă, dizolvarea şi desorbţia lor, difuzia prin porii membranei celulare, spălarea conţinutului din celulele sfărîmate şi se termină cu transferul de substanţe de la suprafaţa produsului în soluţie.

Membranele celulare posedă proprietăţi difile cu predominarea hidrofilităţii. Procesul de pătrundere a extragentului în celulă este determinat de gradul de hidrofilitate a produsului vegetal, natura extragentului şi mărimea porilor din peretele celular. De obicei pătrunderea extragentului în capilare este dificilă din cauza aerului care se află în ele, de aceea pentru intensificarea acestui proces se face vacuumarea prealabilă a produsului vegetal sau schimbul aerului din pori cu gaze uşor solubile.

Procesul de umectare a substanţelor este strîns legat de pătrunderea extragentului în produsul vegetal. Pentru a uşura pătrunderea extragen-

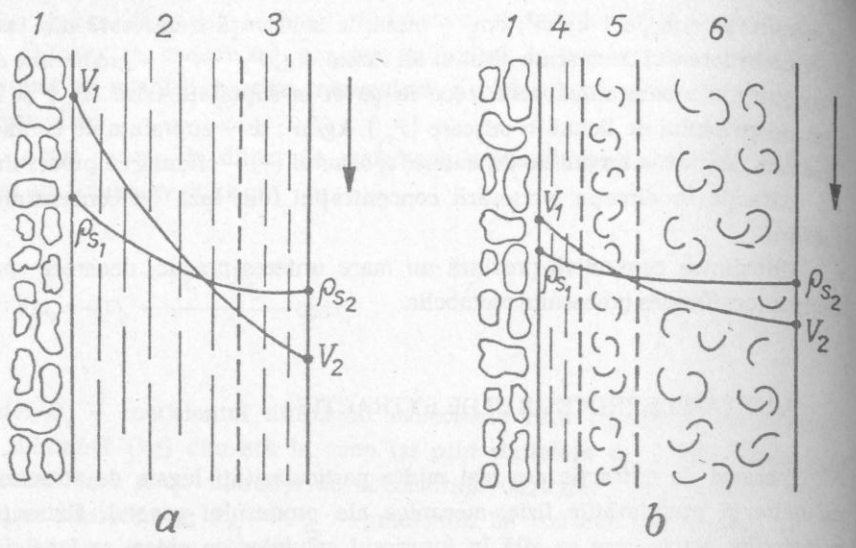


Fig. 85. Structura stratului difuzional de frontieră: *a* — stratul difuzional în mişcare laminară: 1 — produs vegetal; 2 — strat difuzional de frontieră; 3 — torent de lichid; *b* — substrat difuzional: 5 — strat vîscos; 6 — torent de lichid.
$P_{S_1} - P_{S_2}$ — schimbarea concentraţiilor de substanţă; $V_1 - V_1$ — schimbarea vitezei torentului de lichid

tului şi umectarea conţinutului celulelor deseori se recurge la utilizarea de substanţe tensioactive (0,01–0,1%) care micşorează cu mult tensiunea superficială la frontiera dintre faze.

În urma difuziunii prin porii peretelui celular extragentul pătrunde în interiorul celulei, vine în contact cu sucul celular disicat, unde are loc desorbţia şi dizolvarea principiilor biologic active.

Transferul substanţelor dizolvate în sucul celular prin porii peretelui celular în spaţiul intercelular şi mai departe la suprafaţa produsului vegetal se efectuează în urma difuziunii interne.

La rîndul său, difuziunea internă este alcătuită din difuziune prin porii membranei celulare, care depinde de gradientul de concentraţii pe ambele părţi ale peretelui celular, numărul şi diametrul porilor, şi din difuziunea moleculară liberă, care transportă substanţele de pe suprafaţa celulelor.

Concomitent cu pătrunderea extragentului în produsul vegetal se formează un torent de lichid contraflux cu conţinut de principii biologic

active. Deci viteza generală de extracţie va depinde de diferenţa mişcărilor de extragent şi soluţie.

Transferul de substanţe de pe suprafaţa produsului vegetal în extragent poate fi lămurit prin mai multe teorii, printre care, spre exemplu, putem numi teoria stratului de difuziune.

Conform acestei teorii, la suprataţa produsului vegetal se formează un strat difuzional de frontieră în care are loc transferul de substanţe (fig.85).

Substanţele transportate la suprafaţa particulelor de produs vegetal trec în stratul difuzional de frontieră. Viteza de transfer mai departe depinde de grosimea acestui strat, iar ea, la rîndul său, depinde de viteza de mişcare a extragentului, vîscozitatea lui, distanţa dintre straturi cu diferită concentraţie.

Grosimea stratului difuzional permanent se schimbă în funcţie de mişcarea extragentului. În cazul cînd extragentul şi produsul vegetal se află în stare de repaus relativ, stratul difuzional se egalează cu grosimea stratului de lichid aflat în repaus. Transferul de substanţe în tot stratul difuzional va avea loc datorită difuziunii moleculare. În urma mişcărilor intense de lichid stratul difuzional se micşorează şi trece în substratul difuzional. La mişcarea turbulentă a lichidului grosimea stratului difuzional poate fi egalată cu zero şi atunci difuziunea moleculară este substituită de cea convectivă.

Astfel procesul de extracţie din produsul vegetal este alcătuit din trei etape principale: 1) transportul de substanţe în interiorul produsului vegetal, viteza căruia este caracterizată de coeficientul difuziunii interne – D_i; 2) în sucul celular şi în stratul difuzional de frontieră transferul de substanţe este determinat de coeficientul difuziunii moleculare libere – D_m; 3) transferul convectiv, care este caracterizat de coeficientul difuziunii convective – $\mathcal{B}$. Coeficientul sumar (K) al transferului de principii extractive poate fi determinat prin următoarea relaţie:

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{nD_i} + \frac{S}{D_m} + \frac{1}{\mathcal{B}}},$$

unde: K, $\mathcal{B}$, D_i, n şi D_m sînt coeficienţii corespunzători ai procesului de extracţie, r – mărimea particulelor, m; S – grosimea stratului difuzional de frontieră, m.

La finele extracţiei, după înlăturarea reziduului datorită gonflării, o parte de lichid şi principii active sînt reţinute în el. Acestea alcătuiesc pierderile la difuziune (P_d) care pot fi calculate conform relaţiei:

$$P_d = \frac{V_1 \cdot m_s}{V_0},$$

unde: V_1 – cantitatea de extragent reţinută de reziduu, l; V_0 – cantitatea iniţială de extragent, l; m_s – cantitatea de principii active reţinută de reziduu, kg. Pentru micşorarea pierderilor se recurge la trecerea reziduului prin presare sau la extracţia fracţionară care permit a epuiza principiile active.

Cunoaşterea principiilor teoretice de bază ale procesului de extracţie permite tehnologului a efectua acest proces în condiţii optime la care se va extrage o cantitate cît mai mare de principii active şi va decurge într-un timp cît mai scurt.

9.3. FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ VITEZA ŞI PLENITUDINEA EXTRACŢIEI

Plenitudinea şi viteza de extracţie a principiilor active din produsul vegetal medicamentos depind de un şir de factori: proprietăţile fizico-mecanice ale produsului vegetal, gradul de fragmentare a produsului vegetal; diferenţa de concentraţii şi condiţiile hidrodinamice; temperatura; proprietăţile extragentului; durata extracţiei etc.

Proprietăţile fizico-mecanice ale produsului vegetal. Produsul vegetal este caracterizat printr-un şir de proprietăţi cum ar fi: conţinutul de umiditate şi principii extractive, porozitatea şi spaţiul de separare dintre particule, capacitatea de gonflare şi de reţinere a anumitei cantităţi de extragent.

Conţinutul de umiditate şi principii extractive în produsul vegetal dă posibilitate de a determina cantitatea lui iniţială pentru a obţine volumul necesar de soluţie extractivă. Conţinutul de umiditate în produsul vegetal este reglementat, deoarece sporirea lui poate duce la degradarea principiilor active.

Porozitatea şi spaţiul de separare dintre particule determină capacitatea de absorbţie şi de gonflare. Gradul de absorbţie a produsului vegetal este determinat prin coeficientul de absorbţie (K_a):

$$K_a = \frac{m_2}{m_1},$$

unde: m_1 – masa produsului vegetal pînă la gonflare şi m_2 după gonflare.

Deosebim absorbţie internă şi totală. Absorbţia internă indică cantitatea de suc intern reţinută de produsul vegetal, iar cea totală – cantitatea de extragent absorbită de produsul vegetal şi care se află pe suprafaţa lui. Determinantă este absorbţia totală care se află în funcţie directă de gradul de fragmentare a produsului vegetal.

Actualmente nu există un punct de vedere comun asupra necesităţii etapei de umectare a produsului vegetal.

În unele cazuri ea poate fi neglijată, deoarece nu influenţează esenţial procesul de extracţie. Însă pentru unele produse vegetale ea este necesară, fiindcă exclude presarea compactă a materialului în extractor ca rezultat al măririi volumului la umectare şi evident va influenţa procesul de extracţie.

Gradul de fragmentare a produsului vegetal. Pentru facilitarea proceselor de difuziune produsul vegetal trebuie fragmentat. Ca rezultat se măreşte suprafaţa sumară a particulelor şi numărul de celule distruse, care la rîndul lor influenţează considerabil extracţia. Conform legii difuziunii, cu cît e mai mică mărimea particulelor, cu atît e mai mare suprafaţa de contact cu extragentul. De obicei, pentru fiecare tip de produs vegetal, în funcţie de textura lui, componenţa şi localizarea principiilor active, se alege individual gradul de fragmentare. Mărimea optimă a particulelor poate fi între 0,5 şi 2,0 mm care se determină în urma clasificării prin site. Dacă se utilizează produsul vegetal cu un grad avansat de fragmentare, el conţine un număr foarte mare de celule sfărîmate din care în extragent va trece o cantitate însemnată de particule insolubile, coloidale, mucilagii, amidon şi alte substanţe balast, care influenţează calitatea soluţiei extractive. Ea devine tulbure şi mai departe greu se limpezeşte şi se filtrează. În afară de aceasta, produsul vegetal sub formă de pulbere formează cu extragentul în extractoare o masă compactă care măreşte rezistenţa hidraulică şi împiedică procesul de percolare. Folosind fragmente mari, aceste inconveniente de extracţie lipsesc, însă procesul este încetinit şi cantitatea de substanţe extractive în aceeaşi perioadă de timp este micşorată.

Parametrul care caracterizează eficacitatea gradului de fragmentare poate fi coeficientul de spălare, care indică cantitatea de principii

active în extract, obţinut la extracţia produsului vegetal la amestecare timp de o oră. Dacă valoarea acestui coeficient este mică, atunci produsul vegetal conţine o cantitate mică de celule sfărimate, extracţia decurge lent şi este determinată, în principiu, de viteza difuziunii moleculare, la valori mari procesul se petrece repede şi depinde de condiţiile hidrodinamice.

Astfel gradul de fragmentare se stabileşte în funcţie de particularităţile texturii produsului vegetal şi conţinutului de principii active.

Diferenţa de concentraţii şi condiţiile hidrodinamice. În procesul de extracţie din produsul vegetal de obicei predomină procesele difuzionale bazate pe egalarea concentraţiilor din interiorul celulelor şi a extractului care înconjoară celulele. Deoarece gradientul de concentraţie este forţa motrice a procesului de difuziune, este necesar ca pe tot parcursul difuziunii să menţinem o diferenţă maximală de concentraţii. Acest lucru practic se face prin amestecarea produsului vegetal şi a extragentului sau prin substituirea extracţiei prin extragent pur.

Schimbul de extragent poate fi efectuat periodic sau continuu. Prin folosirea periodică a extragentului se subînţelege scurgerea extractului de pe produsul vegetal şi adăugarea unei noi porţii de extragent. Substituirea periodică se întîlneşte, de obicei, la macerare sau la unele modificări ale procesului de repercolare.

Schimbul continuu de extragent se face prin scurgerea extractului şi adăugarea extragentului proaspăt. Acest schimb continuu are loc la metodele de percolare, repercolare accelerată şi alte metode intensive.

Temperatura. Din legile difuziunii reiese că ridicarea temperaturii accelerează procesul de extracţie. Acesta este un factor evident, însă în condiţiile de uzină el poate fi folosit numai în cazul extragentului apos. Extracţiile alcoolice şi cele eterice se efectuează numai la temperatura camerei (uneori şi mai joasă), deoarece o dată cu creşterea ei se măreşte pierderea extragentului volatil, de asemenea se complică condiţiile de lucru şi apare pericolul exploziei.

Acest factor se poate folosi numai considerînd pe deplin particularităţile termolabile ale produsului vegetal. Pentru substanţele termolabile, utilizarea apei fierbinţi este posibilă numai în termen scurt. Este inadmisibilă extragerea la temperaturi înalte a produsului vegetal care conţine uleiuri eterice, deoarece acestea, fiind extrase cu apă fierbinte, se pierd

prin volatilizare în cantităţi însemnate. Trebuie de menţionat şi acel fapt că folosirea apei fierbinţi duce la mucilaginizarea amidonului şi peptizarea substanţelor.

Temperatura ridicată la extracţie se recomandă în acele cazuri, cînd produsul vegetal prezintă rădăcini şi rizomi, scoarţe şi frunze cu textura compactă. În cazul dat apa fierbinte duce la desfacerea mai suficientă a ţesuturilor şi pereţilor celulari, facilitînd astfel procesul de difuziune.

Proprietăţile extragentului. Pentru a asigura plenitudinea de extragere a principiilor active şi o viteză maximală a procesului difuzional pentru extragent sînt înaintate anumite exigenţe cum ar fi: spectrul îngust de acţiune pentru extragerea unui anumit grup de principii active, capacitatea selectivă necesară la extragerea maximală a substanţelor balast; inert din punct de vedere chimic şi farmacologic; toxicitate mică etc.

Selectarea extragentului se face în funcţie de gradul de hidrofilitate a substanţelor hidrofile extractive. Pentru extragerea substanţelor polare cu o valoare înaltă a constantei dielectrice de obicei se utilizează solvenţi polari: apă, metanol, glicerol, pentru nepolare – acid acetic, cloroform, eter etilic şi alţi solvenţi organici. Mai frecvent însă se foloseşte etanolul – solvent puţin polar, dar în amestec cu apa formează soluţii hidroetanolice cu diferită polaritate, care dau posibilitate de a efectua extracţia selectivă a diferitelor substanţe biologic active. Dintre proprietăţile fizice de bază ale extragentului care esenţial pot influenţa viteza procesului de extracţie sînt vîscozitatea şi tensiunea superficială.

Folosirea de extragenţi cu vîscozitate şi tensiune superficială mici permit a micşora timpul de extragere. Sînt cu perspectivă în acest plan gazele lichefiate: carbon dioxid, propan, butan, amoniac lichid ş. a. Fiecare dintre aceste gaze lichefiate are proprietăţile sale termodinamice caracteristice care dau posibilitate de a extrage principii active cu diferită polaritate. Cel mai des este folosit carbonul dioxid lichefiat, fiind chimic indiferent cu o vîscozitate de 14 ori mai mică decît a apei şi de 5 ori mai mică decît a etanolului. Extrage foarte bine uleiurile eterice şi cele grase, diferite substanţe hidrofobe. Substanţele hidrofile se extrag în gaze lichefiate cu grad înalt de permeabilitate dielectrică (clorură de metilen, metilenoxid etc.). Extracţia obţinută cu gaze lichafiate uşor poate fi eliberată de extragent, iar extractele rămîn în formă uscată.

Durata extracţiei. Cantitatea substanţelor extractive, după legile difuziunii, este direct proporţională timpului. Însă practic trebuie să tindem spre aceea ca plenitudinea extracţiei să fie efectuată într-un

termen cît mai scurt, maximal folosind toţi ceilalţi factori, de care depinde intensificarea procesului.

Mai departe trebuie de ţinut cont de faptul că sfîrşitul extracţiei nu depinde de suma substanţelor extractive, cît de componentele care sînt considerate ca substanţe biologic active, cum ar fi alcaloizii, heterozidele, saponozidele care de obicei difuzează mai repede decît substanţele macromoleculare care pătrund prin membrană cu mult mai încet.

O extragere prea îndelungată nu este eficientă nici din punct de vedere economic. Ştiind dinamica extracţiei substanţelor active, s-a ajuns la concluzia că în majoritatea cazurilor extragerea este mai eficientă în primele ore, mai apoi (deşi extragentul se schimbă) viteza lui se micşorează.

În primele ore de extracţie are loc spălarea simplă a substanţelor din celulele rupte şi difuzarea din locurile mai îndepărtate, astfel se lămureşte căderea vitezei de extragere. De aici reiese că în unele cazuri este convenabil de oprit procesul într-un moment dat, deoarece o extracţie mai îndelungată a substanţelor extractive nu este convenabilă din cauza cheltuielilor mărite şi a pierderilor solvenţilor costisitori (etanol, eter).

Acţiunea substanţelor tensioactive. Adăugarea a 0,01–0,1% de substanţe tensioactive la extragent duce la îmbunătăţirea procesului de extracţie: în cele mai dese cazuri ori se măreşte cantitatea substanţelor extractive – alcaloizi, heterozide, uleiuri eterice, ori plenitudinea extracţiei se obţine printr-o cantitate mai mică de extragent. Astfel poate fi obţinută o importantă economie de timp, energie şi materie.

De obicei, substanţele tensioactive micşorează tensiunea superficială a solventului şi măresc gradul de umectare. Alături de micşorarea tensiunii superficiale un rol însemnat îl au proprietăţile substanţelor tensioactive de solubilizare a principiilor extractive.

Astfel plenitudinea şi viteza de extracţie sînt în funcţie de factori, acţiunea cărora în fiecare caz concret trebuie să fie reglementată.

9.4. METODE DE EXTRACŢIE

Pentru extracţia principiilor active din produse vegetale se folosesc diferite metode. În linii generale, ele pot fi clasificate în metode statice şi dinamice. În cele statice produsul vegetal supus extracţiei este acoperit cu extragent şi se macerează un anumit timp. Metodele dinamice prevăd schimbul permanent de extragent sau de extragent şi produs vegetal. Metodele statice

şi dinamice pot fi periodice şi continue. La cele periodice se referă metodele în care produsul vegetal se aduce la extractor periodic, iar la cele continue produsul vegetal se aduce la extractor neîntrerupt.

În practica farmaceutică industrială se utilizează metode de extracţie prin: macerare, remacerare, percolare, repercolare, repercolare în flux rapid, extracţii în contracurent, circulară ş. a. (tab. 5).

Tabelul 5

Clasificarea metodelor de extracţie

Nr.	Caracteristica metodei	Denumirea metodei în practica farmaceutică
I	Statice	
	Periodice:	
	a) cu o singură treaptă	macerare
	b) cu mai multe trepte în flux direct	remacerare circulară cu scurgere periodică
	c) cu mai multe trepte în contraflux	repercolare cu scurgere periodică
II	Dinamice	
	1. Periodice:	
	a) cu o singură treaptă	percolare circulară cu scurgere continuă
	b) cu mai multe trepte în contraflux	repercolare cu scurgere neîntreruptă
	2. Continue	extracţie continuă în flux direct şi în contraflux

Multe metode se utilizează sub diferite modificări care se deosebesc prin tipul de extracţie, numărul de extractoare în baterie, cantitatea de produs vegetal în fiecare extractor, volumul de extragent folosit ş. a.

Selectarea metodei de extracţie se face în funcţie de proprietăţile extragentului şi ale texturii produsului vegetal.

9.4.1. Macerarea

Macerarea (din lat. – *maceratio*) este cea mai veche metodă de preparare a tincturilor. Ea se aplică în felul următor: produsul vegetal fragmentat conform indicaţiilor din monografia respectivă şi extragentul se introduc într-un vas, se astupă bine şi se lasă 7 zile (3–10 zile) la temperatura camerei, agitînd de 3–4 ori în zi. Extractul se decantează, reziduul se presează şi, dacă este necesar, se aduce la volumul cerut cu extragent. Macerarea de obicei nu are randament satisfăcător. Procesul de difuziune decurge lent

şi cu anumite pierderi. De aceea această metodă se foloseşte foarte rar, spre exemplu, la extracţia din produsul vegetal proaspăt şi la producerea unor tincturi. În legătură cu aceasta au fost propuse metode modificate în care se practică epuizarea produsului vegetal în două sau mai multe etape numite metode de macerare fracţionată (dublă, multiplă etc.).

9.4.2. Remacerarea sau macerarea fracţionată

Remacerarea sau macerarea fracţionată cu repartizarea în porţiuni a extragentului sau a produsului vegetal şi extragentului este o modificare a metodei de macerare. Conform acestei metode, produsul vegetal este pus în contact cu 3–4 porţiuni de extragent consecutiv, de fiecare dată separînd extractul. La finele procesului toate porţiunile de soluţii extractive se reunesc, iar reziduul se presează. Schimbul periodic de extragent permite micşorarea duratei procesului, epuizarea mai deplină a produsului vegetal, micşorarea pierderilor la difuziune, deoarece permanent se menţine o diferenţă mare de concentraţii şi totodată o viteză ridicată a procesului de difuziune. O modificare a metodei de macerare fracţionată este asocierea ei cu circularea extragentului prin stratul de produs vegetal. Extragentul se repartizează în porţiuni neechivalente şi după fiecare macerare, la început cu prima porţiune, iar pe urmă cu a doua porţiune, de fiecare dată maceratul se restituie la produsul vegetal supus extracţiei. Cu a treia porţiune de extragent produsul numai se macerează, fără circulare.

9.4.3. Percolarea

Percolarea. Denumirea provine de la *per* – prin şi *colare* – a scurge picătură cu picătură. În literatura de specialitate se poate întîlni şi altă denumire mai veche – lixiviere – care derivă de la *liscivius* – leşie de cenuşă, amintind de un procedeu descris de Aristotel (350 î. e. n.) prin care se obţinea leşia din cenuşa plantelor.

Percolarea se referă la metodele dinamice de extracţie şi este o operaţie care urmăreşte epuizarea progresivă a produsului vegetal prin scurgerea lentă, regulată şi repetată a extragentului. Extracţia se efectuează în vase speciale numite percolatoare. Ele pot fi de formă cilindrică sau cilindroconică, cu cămaşă de vapori sau fără, cu încărcare automată şi inversare pe

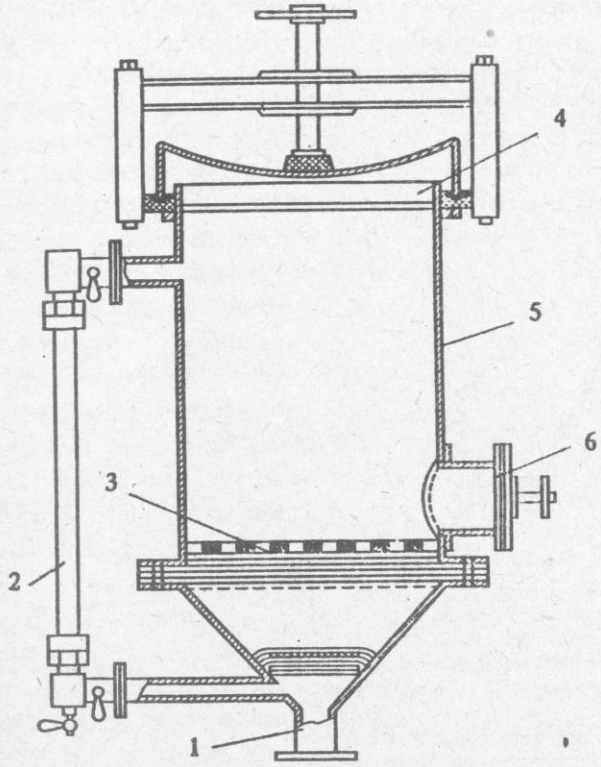


Fig. 86. Schema percolatorului cilindric: 1 – ştuţ de evacuare a extracţiei; 2 – nivel; 3 – fund fals; 4 – capac; 5 – corp; 6 – gură de evacuare a reziduului

axul vertical (fig. 86, 87). Percolatoarele pot fi confecţionate din inoxi, aluminiu, cupru cositorit şi alte materiale, la fundul cărora se află un fund fals, pe care se pune materialul filtrant. În partea de sus percolatoarele se închid cu capace discoidale drepte sau concave, dotate cu ştuţuri pentru alimentarea cu extragent şi evacuarea vaporilor de solvent.

Percolatoarele cilindrice sînt comode la umplerea cu produs vegetal şi evacuarea reziduului, cele cilindroconice asigură o extracţie mai uniformă şi în aceeaşi unitate de timp permit obţinerea unui extract cu un conţinut mai bogat de principii active.

Condiţia percolării constă în efectuarea a trei etape consecutive de lucru: umectarea, macerarea şi percolarea propriu-zisă. *Umectarea* de obicei

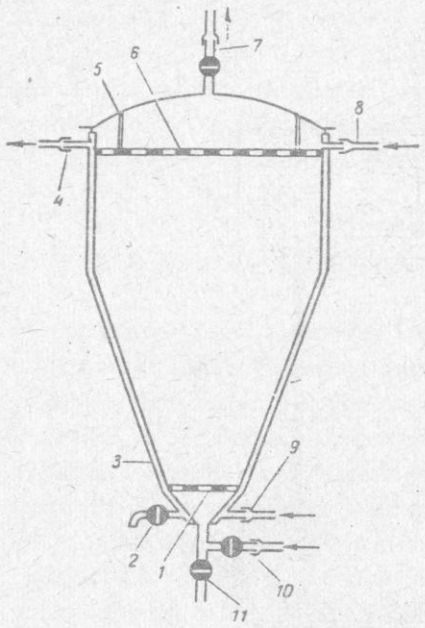


Fig. 87. Percolator cilindroconic: 1 — fund fals; 2 — evacuarea condensatului; 3 — cămaşa cu vapori; 4 — eliminarea aburului uzat; 5 — fixatorii discului superior; 6 — discul superior perforat; 7 — ştuţ pentru vaporii extragentului; 8 — racord pentru alimentarea cu extragent; 9 — alimentarea cămăşii cu vapori; 10 — alimentarea cu vapori acuţi; 11 — eliminarea produsului finit

se recomandă de efectuat în afara percolatorului într-un vas separat de macerare cu o jumătate din cantitatea de extragent faţă de masa produsului vegetal sau în cantităţi egale timp de 4–5 ore fără amestecare. Prin umectare produsul se gonflează, lichidul pătrunzînd în ţesuturi şi celule. Are loc aşa-numita îmbibare capilară. Datorită acestui fapt se dizolvă principiile active în interiorul celulelor şi se formează sucul primar concentrat. Produsul vegetal umectat se aduce în percolator, presînd uşor pentru a evita formarea de goluri sau a unor straturi inegal tasate. Realizarea bună a acestei operaţii duce la o curgere uniformă a percolatului.

Macerarea. După ce produsul vegetal umectat a fost aranjat în percolator, se acoperă cu pînză şi disc perforat şi se adaugă solventul prin partea de sus sau cea de jos cu robinetul deschis pentru evacuarea aerului. Cînd lichidul începe să curgă, se închide robinetul, apoi se adaugă extragent pînă cînd deasupra produsului vegetal se formează un strat de solvent ce ajunge la "oglindă" cu grosimea de 30–40 mm şi se închide percolatorul. Produsul se lasă la macerat 24–48 ore. În acest răstimp are loc trecerea principiilor active în extragent în urma difuziunii moleculare.

Percolarea propriu-zisă constă în trecerea continuă a extragentului prin stratul de produs şi colectarea percolatului. După macerare se deschide robinetul de scurgere al percolatorului şi se reglează debitul astfel încît lichidul să curgă timp de o oră în volum de 1/24–1/48 din volumul de lucru al percolatorului.

Cu aceeaşi viteză concomitent se adaugă şi extragentul curat. În procesul de percolare deosebim două etape. La început are loc scurgerea lichidului

extractiv concentrat cu conţinut de principii active spălate din celulele sfărîmate, numită percolare accelerată, pe urmă extracţia continuă pe contul difuziunii moleculare. De aceea primele porţiuni de percolat sînt mai colorate şi mai dense, fiind mai bogate în principii extractive. La sfîrşitul operaţiei se lasă să se scurgă tot lichidul din percolator. La prepararea tincturilor, extractelor dense şi uscate percolatul se obţine la o singură procedură, pe cînd la extractele fluide percolatul se obţine în două reprize. În ultimul caz, la început se colectează 85 de părţi de produs finit, şi apoi se continuă extracţia pînă la epuizarea deplină a principiilor active. Percolatul diluat se evaporă sub vid pînă la 15 părţi ce se unesc cu cele 85 părţi. Astfel dintr-o porţiune de produs vegetal obţinem o porţiune de extract fluid (1 : 1).

9.4.4. Repercolarea sau percolarea fracţionată

Repercolarea sau percolarea fracţionată, pentru prima dată propusă în 1966 în S.U.A., este un procedeu de extracţie în care produsul vegetal se împarte în cîteva părţi (fracţii).

Fracţiile separat se introduc în percolatoare. Lichidul din primul percolator se trece în al doilea ş. a. m. d., iar din ultimul percolator se obţine produsul finit. Această metodă permite a obţine percolate concentrate fără evaporarea ulterioară a solventului. Deosebim mai multe modificări ale repercolării cu fracţionarea în părţi egale şi neegale a produsului vegetal.

Repercolarea cu fracţionarea în părţi egale a produsului vegetal în ciclu neterminat se efectuează în felul următor. În percolatoare se introduc părţi egale de produs vegetal, numărul cărora se stabileşte astfel ca la obţinerea extractului produsul vegetal din ultimul percolator să fie complet epuizat.

Prima fracţie de produs vegetal se umectează cu o cantitate egală de extragent. Peste 4–6 ore materialul gonflat se trece în percolator şi timp de 24 ore se macerează cu o cantitate dublă de extragent, apoi se percolează pînă la epuizarea produsului. Din primul percolator se obţin 80% de produs finit faţă de masa produsului vegetal, după care se continuă percolarea şi se obţin trei porţiuni de extract mai puţin concentrat. Prima porţiune, egală cu masa produsului, se foloseşte la umectarea lui, a doua porţiune, egală cu masa dublă a produsului, se foloseşte la macerare, iar a treia la extracţie pînă la obţinerea a 100% de produs finit faţă de masa produsului vegetal. Mai departe se obţin aceleaşi trei porţiuni de extract mai puţin concentrate pentru lucrul cu al treilea percolator ş. a. m. d. Apoi extractele obţinute se adună din toate percolatoarele.

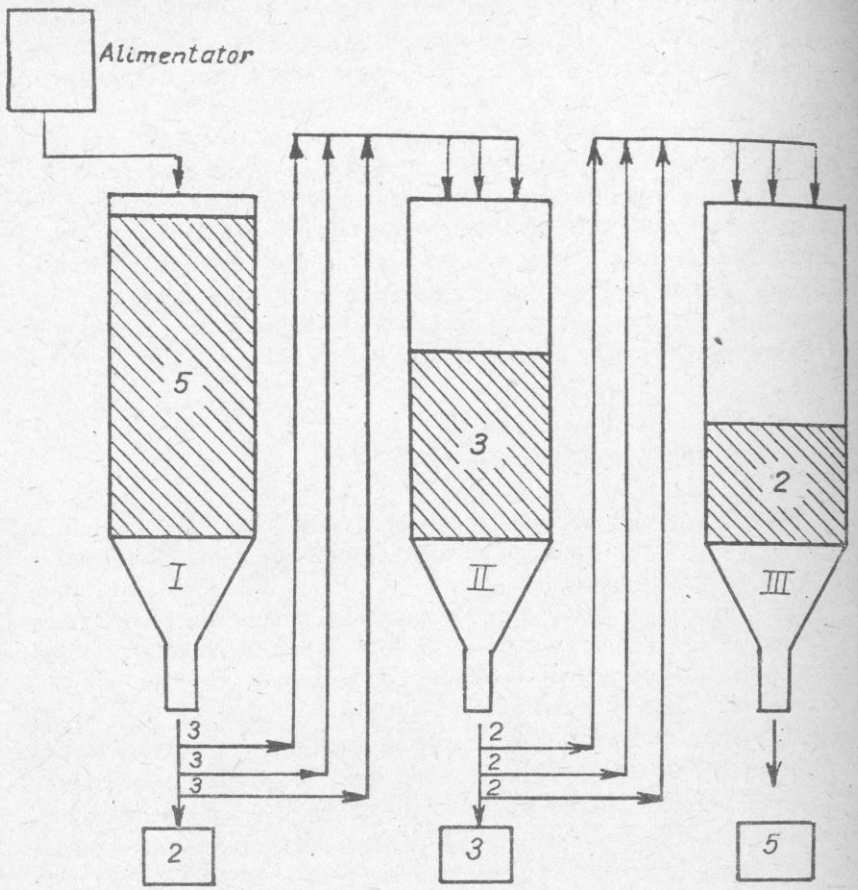


Fig. 88. Schema repercolării cu fracţionarea produsului vegetal în părţi neegale

Percolarea cu fracţionarea în părţi egale a produsului vegetal în ciclu terminat. Această modificare prevede evaporarea sub vid a lichidului extras mai puţin concentrat din ultimul percolator pînă la volumul de 20% faţă de masa produsului încărcată în percolator, care apoi se adaugă la volumul total al produsului finit.

Percolarea cu fracţionarea în părţi neechivalente (neegale) a produsului vegetal. Aceste modificări sînt oficializate în farmacopeile S.U.A. şi ale Germaniei. Farmacopeea americană prevede fragmentarea în trei părţi neegale cu raportul de 5 : 3 : 2, iar cea germană cu raportul de 5 : 3,25 : 1,75 (fig. 88).

Produsul vegetal se împarte în trei percolatoare astfel: 5 părţi în primul percolator, 3 părţi în al doilea şi 2 părţi în al treilea. Prima fracţiune se supune extracţiei prin percolare şi se culeg primele 2 părţi de extract, după care se continuă percolarea şi se separă trei porţiuni a cîte trei părţi de extract (egale cu masa de produs din percolatorul II). Cu aceste porţiuni se percolează fracţiunea a doua din percolatorul II, din care primele 3 părţi de lichid extractiv se obţin ca produs finit. Se mai extrag încă trei porţiuni a cîte 2 părţi care se colectează separat. Acestea servesc în ordinea în care au fost obţinute la ultima percolare în cel de al treilea percolator de unde se culeg 5 părţi de extract. Porţiunile de extracte vor însuma 10 părţi, cantitatea egală cu cantitatea iniţială de produs vegetal. La obţinerea extractelor lichide în raport de 1 : 2 din fiecare percolator se percolează cantităţi duble de produs finit. Fracţionarea în părţi neegale micşorează cu mult pierderile de difuziune.

Modificările repercolaţiei descrise mai sus se utilizează în obţinerea de cantităţi neînsemnate de extracte.

9.4.4.1. Repercolarea N.A.Ciulkov

Extracţia se face într–o baterie de percolatoare care lucrează pe principiul contracurentului. Avantajul ei constă în aceea că se limitează cantitatea de lichid scurs şi, prin urmare, de extragent folosit (fig. 89).

Prima zi. O cantitate anumită de produs vegetal fragmentat se îmbibă cu o parte (faţă de masa produsului încărcat) de extragent într–un vas aparte şi se lasă să turgescieze. Produsul gonflat se încarcă în percolatorul I, la care se adaugă o cantitate dublă de extragent (în cazul dat şi pe viitor robinetul inferior fiind deschis pînă la apariţia primelor picături). Dupa aceea robinetul se închide pînă se formează o oglindă de 30–40 mm de lichid deasupra produsului vegetal şi se lasă pe a doua zi. Pentru îmbibare şi extragerea drogului se foloseşte condiţional o cantitate triplă de lichid extractiv faţă de masa produsului încărcat. În caz de cantitatea de produs cere o cantitate de extragent (4–5 părţi), se măreşte corespunzător şi numărul percolatoarelor.

Ziua a doua. Din percolatorul I se scurge o parte de extract. Cu ea se umectează partea a doua de produs (în cantitate egală după masa cu prima încărcare) pentru percolatorul II şi se lasă să turgescieze. În acelaşi timp, în percolatorul cu robinetul inferior deschis I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat şi se scurge în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de soluţie extractivă, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul

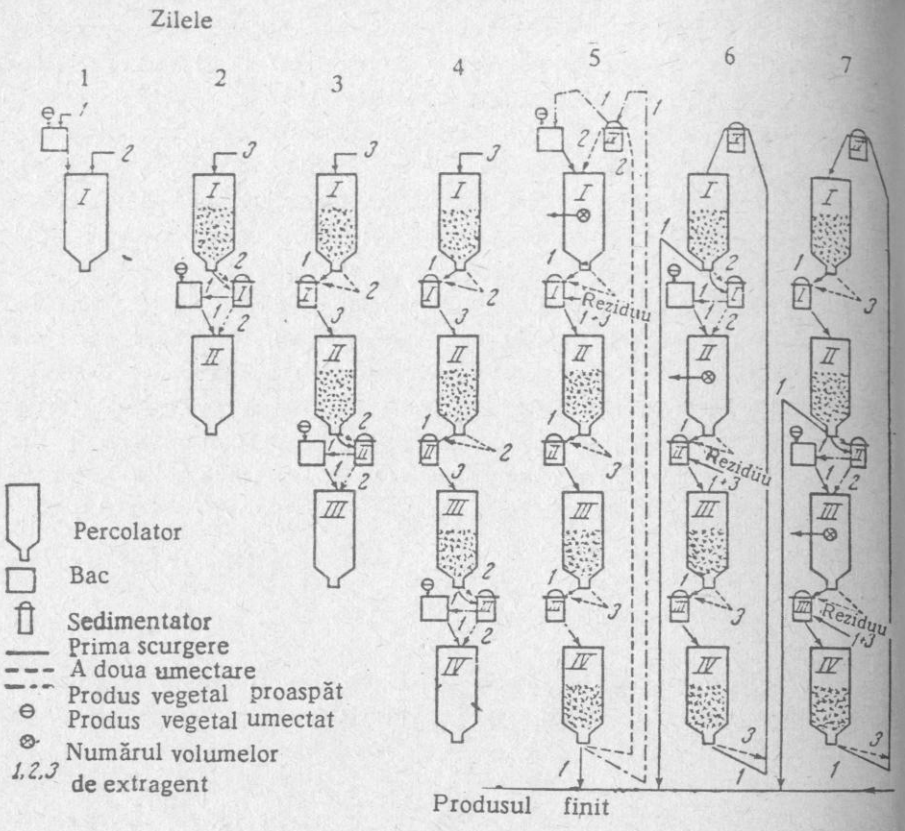


Fig. 89. Schema repercolării după N.A.Ciulkov

turgesciat se reîncarcă în percolatorul II, la care se toarnă cantitatea dublă de soluţie extractivă după ce percolatorul se lasă în repaus din nou pînă a doua zi. Produsul turgesciat se reîncarcă în percolatorul II, la care se toarnă cantitatea dublă de soluţie extractivă din sedimentatorul nr. 1 şi se lasă pînă în ziua următoare.

Ziua a treia. Din percolatoarele I şi II se scurge cîte o cantitate de extract în sedimentatoarele nr. 1 şi 2 corespunzător. Cu soluţia extractivă, scursă din sedimentatorul nr. 2, se umectează o parte nouă de produs pentru percolatorul III şi se lasă pentru a turgescia. Prin percolatorul I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat, lăsînd să se scurgă în acelaşi timp în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de extract, apoi percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Prin percolatorul II se trece o cantitate triplă de extract din sedimentatorul nr. 1, strîngînd în sedimentatorul nr. 2 numai o cantitate dublă, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. În percolatorul III se încarcă produs gonflat, se îmbibă cu cantitatea dublă de soluţie extractivă din sedimentatorul nr. 2 şi se lasă pînă a doua zi.

Ziua a patra. În primul rînd, se deschid robinetele percolatoarelor I, II, III şi se scurge în sedimentatoarele nr. 1, 2, 3 cîte o parte de extract. Soluţia extractivă din sedimentatorul nr. 3 se foloseşte pentru umectarea unei noi porţiuni de produs pentru percolatorul IV şi se lasă să turgescieze. Prin percolatorul I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de extract, după ce percolatorul I se lasă pînă a doua zi. Prin percolatotul II se trece o cantitate triplă de extract, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Prin percolatorul III se trece o cantitate triplă, scurgînd în sedimentatorul nr. 3 numai o cantitate dublă de extract, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul turgesciat se încarcă în percolatorul IV, se îmbibă cu o cantitate dublă de soluţie extractivă din sedimentatorul nr. 3 şi percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a cincea. Se deschid robinetele percolatoarelor I, II, III, IV şi se scurge în sedimentatoarele nr. 1, 2, 3, 4 cîte o parte de extract.

Prima parte scursă din percolatorul IV este producţia finită şi se culege într-un vas aparte. Scurgerea din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul IV, din sedimentatorul nr. 2 – în percolatorul III, din sedimentatorul nr. 1 – în percolatorul II şi se lasă în aceste percolatoare cu robinetele închise. Produsul din percolatorul nr. 1 este epuizat, de aceea robinetul lui se deschide şi se lasă să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 tot lichidul. Produsul prelucrat se descarcă şi se trece la presă pentru a fi scurs tot extragentul din el sau în aparatul de antrenare (pentru a antrena alcoolul), sau alcoolul se spală cu o cantitate anumită de apă.

Se cîntăreşte o cantitate nouă de produs vegetal pentru percolatorul I, care se umectează cu extractul din sedimentatorul nr. 4 şi se lasă pînă a doua zi pentru a turgescia.

Soluţia extractivă aflată în sedimentatorul nr. 1 se măsoară, se aduce la volum triplu cu extragent curat şi se toarnă în percolatorul II, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 2 o cantitate triplă, după ce percolatorul II se lasă pînă a doua zi. Soluţia extractivă din sedimentatorul nr. 2 se toarnă în percolatorul III, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 3 o cantitate triplă de extract, şi percolatorul se lasă pînă a doua zi. Extractul din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul nr. 4, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 4

o cantitate dublă de extract şi percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul gonflat se încarcă în percolatorul I, se umple cu o cantitate dublă de extract din sedimentatorul nr. 4 şi percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a şasea. Se deschid robinetele percolatoarelor II, III, IV, I şi se scurge în sedimentatoarele corespunzătoare nr. 2, 3, 4, 1 cîte o parte de extract.

Scurgerea din percolatorul I este producţia finită, care se culege într-un vas aparte cu extract lichid finit. Scurgerea din sedimentatorul nr. 4 se toarnă în percolatorul I, din sedimentatorul nr. 3 – în percolatorul IV, din sedimentatorul nr. 2 – în percolatorul III şi se lasă în ele,robinetele fiind închise. Drogul din percolatorul II este epuizat, de aceea robinetul acestui percolator se deschide şi se scurge în sedimentatorul nr. 2 tot lichidul liber. Cu drogul epuizat se procedează la fel ca în ziua a cincea.

Se cîntăreşte o nouă porţiune de produs pentru a încărca percolatorul II, care se umectează cu extractul din sedimentatorul nr. 1 şi se lasă pentru a turgescia.

Soluţia extractivă aflată în sedimentatorul nr. 2 se măsoară, se aduce la volumul de 3 părţi şi se toarnă în percolatorul III. Concomitent în sedimentatorul nr. 3 se scurge o cantitate triplă de extract, după aceea percolatorul III se lasă pînă a doua zi.Extractul din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul IV, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 4 o cantitate triplă de extract, după aceea percolatorul IV se lasă pînă a doua zi. Soluţia extractivă din sedimentatorul nr. 4 se toarnă în percolatorul I, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 o cantitate dublă de extract, şi percolatorul se lasă pînă a doua zi. Drogul turgesciat se încarcă în percolatorul nr. II, se îmbibă cu o cantitate dublă din sedimentatorul nr. 1 şi percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a şaptea. Se deschid robinetele percolatoarelor III, IV, I, II şi se scurge în sedimentatoarele corespunzătoare nr. 3, 4, 1, 2 cîte o parte de extract.

Scurgerea din percolatorul II este produsul finit, care se culege în vasul cu extract fluid finit. Scurgerea din sedimentatorul nr. 1 se toarnă în percolatorul II, din sedimentatorul nr. 4 – în percolatorul I, din sedimentatorul nr. 3 – în percolatorul IV şi se lasă în aceste percolatoare cu robinetele închise.

Produsul vegetal din percolatorul III este epuizat. Mai departe ordinea operaţiilor este analogică celor descrise în zilele a 5-a şi a 6-a.

În ziua a opta şi în cele următoare caracterul operaţiilor de producţie şi ordinea îndeplinirii lor sînt analogice ciclurilor descrise mai sus. Se schimbă numai numerele percolatoarelor din care se va scurge producţia finită şi unde se va încărca produsul proaspăt.

După ce prepararea extractului fluid s-a terminat, soluţiile extractive rămase la urmă mai puţin concentrate se folosesc pentru spălarea consecutivă a drogului din toate percolatoarele, extractul se strînge într-un recipient, se determină cantitatea substanţelor active şi deseori se foloseşte la prepararea unei noi porţiuni de extract lichid. Din reziduul vegetal rămas în percolatoare se recuperează alcoolul.

Modificarea efectuată de către Ciulkov este larg răspîndită la uzinele farmaceutice. Însă e nevoie de menţionat că folosirea ei este avantajoasă numai în cazul producerii continue pentru unul şi acelaşi extract fluid sau la producerea care continuă mai mult de 5 cicluri. Dacă ciclurile sînt mai puţine, producerea extractului fluid economic nu e convenabilă şi în aceste cazuri avantajul îl are metoda obişnuită de percolare şi evaporare a porţiei a doua de soluţie extractivă.

Fiind obţinute prin orice metodă, extractele fluide se sedimentează cîteva zile la temperatura nu mai mare de 8°C (deseori în prezenţa adsorbenţilor), după ce se filtrează sau se centrifughează. Sedimentarea la rece şi folosirea adsorbenţilor au scopul de a purifica maximal extractul de balast. După o astfel de operaţie, extractele fluide devin mai stabile la diferite variaţii de temperatură în timpul conservării şi transportării.

Dizolvarea. Extractele fluide pot fi obţinute şi prin dizolvarea celor uscate. Această metodă, reglementată încă de FS VIII, desigur merită a fi introdusă în practică, însă pînă în prezent se foloseşte foarte rar (extractul de cruşîn). Preparînd extractele fluide prin metoda dată, soluţia se sedimentează la temperatura nu mai mare de 8°C şi se filtrează.

9.4.5. Extracţia în contracurent

Această metodă se efectuează în urma transversării consecutive în mai multe etape a extragentului de la produsul vegetal epuizat spre produsul mai puţin epuizat pînă la saturarea cu substanţe extractive.

Extracţia în contracurent se poate face atît în bateria de extractoare în care produsul vegetal se află în staţionare, iar extragentul îl traversează, cît şi în extractoare cu acţiune continuă, în care produsul vegetal şi extragentul se află în contraflux (contracurent).

Extracţia în bateria de percolatoare. Percolatoarele în baterie sînt conectate prin intermediul ţevilor şi al robinetelor în aşa fel încît se formează un sistem închis, care permite a alimenta cu extragent şi a culege extractul din

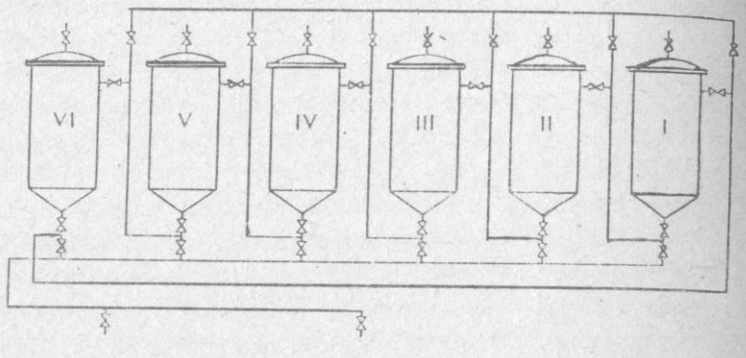


Fig. 90. Schema unei baterii de percolatoare

percolator. Bateria este montată din 4–5 extractoare şi unul de rezervă care face sistemul să funcţioneze continuu un timp îndelungat (fig. 90).

Numărul de percolatoare şi viteza de mişcare a extragentului trebuie să asigure saturarea maximală a extractului cu principii active în momentul obţinerii produsului finit din ultimul percolator şi epuizarea completă a produsului în primul percolator.

Extragentul neîntrerupt se adaugă în primul percolator, iar în percolatorul II după timpul necesar de macerare se trece extractul din primul percolator ş. a. m. d. În momentul obţinerii extractului finit din ultimul percolator (V), primul se deconectează şi se încarcă cu produs vegetal proaspăt extractorul de rezervă (VI). Extragentul proaspăt se aduce peste produsul din extractorul II care devine primul, iar extractul finit se obţine din percolatorul de rezervă care devine ultimul ş. a. m. d. Astfel, extractul se obţine tot timpul din percolatorul cu produs vegetal proaspăt menţinîndu-se pe tot parcursul o diferenţă mare de concentraţii. Metoda permite a epuiza maximal produsul vegetal în fiecare percolator.

Extracţia continuă prin mişcarea extragentului şi a produsului în contracurent. Repercolarea sporită, după cum s-a arătat, este extracţie în contracurent cu mişcarea numai a extragentului care o dată cu micşorarea treptată a proprietăţii extractive se mişcă în întîmpinarea drogului mai puţin epuizat. Avînd un avantaj deosebit faţă de macerare şi percolare, metoda de extragere în baterii instalate în serie are şi un şir de dezavantaje: utilizarea în lucru a unei cantităţi relativ mari de extragent; imposibilitatea automatizării depline; durata relativ lungă a procesului etc.

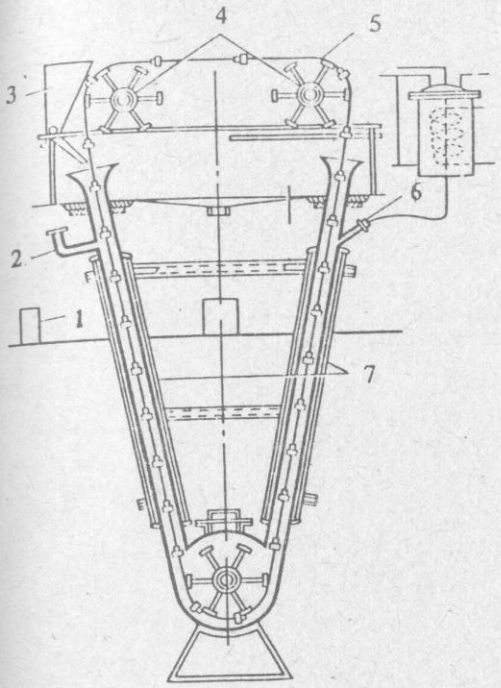


Fig. 91. Extractor de difuziune cu discuri: 1 — colector de produs finit; 2 — ştuţ de evacuare a extractului; 3 — alimentator cu produs vegetal; 4 — steluţe; 5 — funie de oţel cu discuri perforate; 6 — ştuţ de alimentare cu extragent; 7 — ţevi

În prezent sînt propuse un şir de aparate de extragere, la baza funcţionării cărora stă principiul contracurentului activ, cînd în întîmpinare se mişcă atît extragentul, cît şi produsul, iar ultimul totodată se amestecă.

Din această grupă de aparate face parte extractorul de difuziune cu discuri, propus de A.G.Natradze şi M.D.Reazanţeva (fig. 91).

Extractorul de difuziune cu discuri este alcătuit din două ţevi cu diametrul de 105 mm, aşezate sub un unghi de 30° şi unite între ele printr-o cameră cu sistem de transmisie. Prin ţevi trece o funie de oţel cu discuri perforate cu diametrul de 100 mm fixate la o distanţă de 120 mm unul de altul. Extractorul se alimentează cu extragent prin ştuţuri instalate în partea dreaptă de sus. Din partea stîngă, pe discurile funiei în mişcare se aduce produsul vegetal în porţiuni egale. Viteza de mişcare a funiei se reglează în aşa fel ca la o turaţie a ei în dispozitiv să se atingă o epuizare maximală a produsului vegetal. Extractul finit se colectează prin ştuţul aşezat sub alimentatorul cu produs vegetal, iar reziduul este spălat de extragentul proaspăt epuizîndu-l la maximum.

Un alt aparat este extractorul cu arc–palete şi acţiune continuă (fig. 92) propus de G.Moţievski şi P.Rodionov. Acest extractor este alcătuit dintr-un corp divizat în 15 secţii. În fiecare secţie pe ax este instalat un tambur cu două palete sub formă de arc. Sub fundul extractorului se află camera de încălzire. Produsul vegetal cu ajutorul dozatorului se trece în prima secţie a aparatului, iar extragentul prin duză – în ultima secţie.

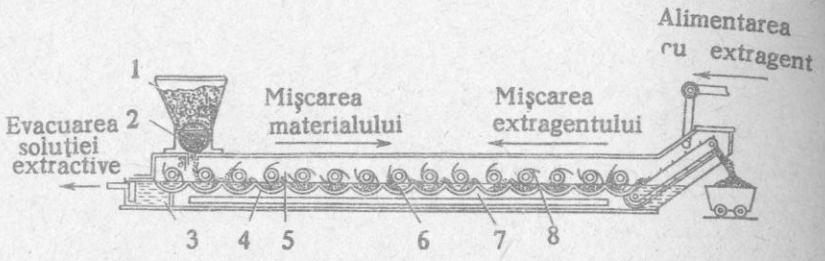


Fig. 92. Extractorul cu arc—palete şi acţiune continuă: 1 — buncăr pentru produs vegetal; 2 — dozator; 3 — cameră de colectare a extractului; 4 — secţie; 5 — corp; 6 — tambur; 7 — cameră de încălzire; 8 — paletă arcuită

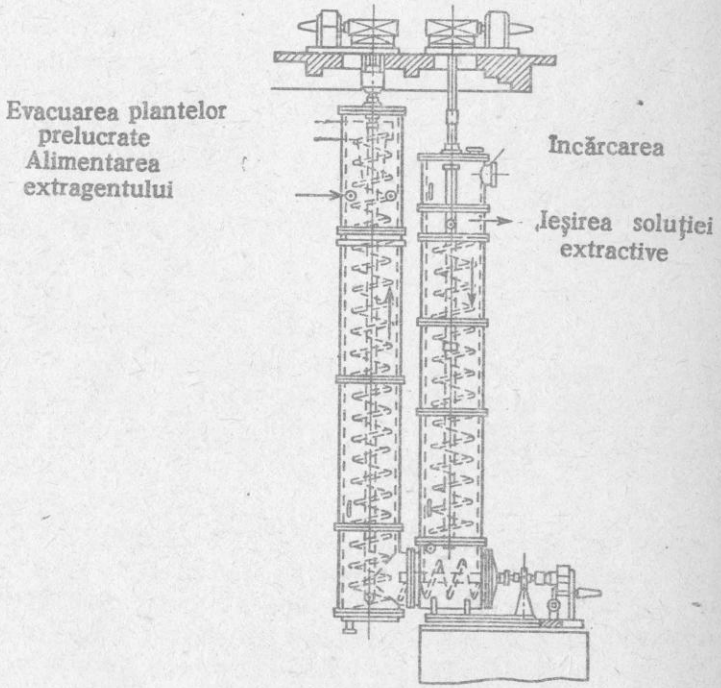


Fig. 93. Schema extractorului elicoidal. Lămurire în text

Produsul cu ajutorul paletelor arcuite treptat se împinge în lichid, după ce se mişcă mai departe fiind presat la peretele secţiei, unde are loc separarea surplusului de lichid extractiv. La ieşirea din secţie paleta arcuită se îndreaptă şi astfel aruncă produsul umectat în următoarea secţie. În secţia a doua are loc acelaşi procedeu ş. a. m. d. pînă ajunge pe transportor. Extragentul din

duză sub formă de şuviţe mici spală produsul epuizat, care trece pe transportor, după aceea nimereşte în ultima secţie – a 15-a. Aici are loc extragerea, apoi el trece în secţia a 14-a, apoi în a 13-a etc., pînă ajunge în prima şi în colector. Astfel are loc extragerea prin mişcarea extragentului şi a produsului vegetal în contracurent continuu.

O altă instalaţie modificată a acestei metode este extractorul vertical elicoidal (fig. 93) care funcţionează în contracurent şi este alcătuit din două şnecuri verticale şi unul orizontal pentru transportarea produsului vegetal de la un şnec vertical la altul.

9.4.6. Extracţia circulară

Metoda circulară de extragere se bazează pe circuitul extragentului. Instalaţia în cazul dat lucrează continuu şi autonom pe principiul aparatului "Sokslet". Ea este alcătuită din evaporator, extractor, condensator şi colector ce comunică între ele (fig. 94).

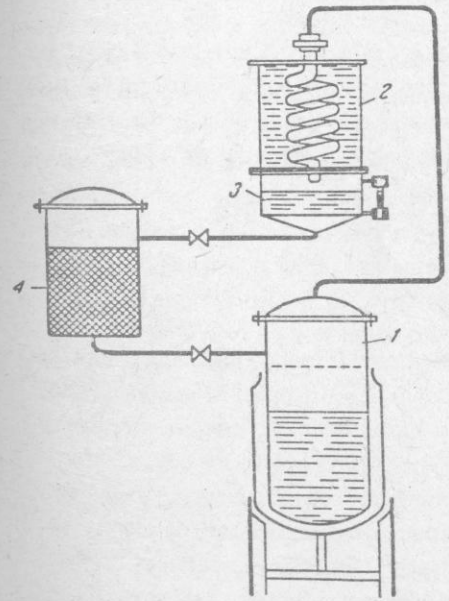


Fig. 94. Aparat circular de tipul "Sokslet": 1 — evaporator; 2 — condensator; 3 — colector; 4 — extractor

Prin circulare între extractele farmacopeice uscate se prepară numai extractul de ferigă, la care în calitate de extragent se foloseşte eterul etilic. Pulberea de rizomi de ferigă se încarcă în extractor, se toarnă eterul şi se lasă pentru infuzare pe 24 ore. Apoi extractul se scurge în evaporator şi se încălzeşte. Vaporii de eter pătrund în condensator, apoi în colector, iar de aici ca distilat în extractor. Circularea extragentului se face de 10–15 ori pînă la epuizarea produsului. Produsul epuizat se descarcă şi extractorul este gata de lucru din nou. În evaporator rămîne soluţia concentrată de principii active.

9.5. INTENSIFICAREA PROCESULUI DE EXTRACŢIE

Cu scopul majorării eficacităţii procesului de extracţie a principiilor active din produsul vegetal extracţia se efectuează în torentul turbulent de extragent, cu folosirea de vibraţie-pulsaţie a extragentului prin produsul vegetal, datorită utilizării ultrasunetului, electricităţii etc.

9.5.1. Turboextracţia

Această metodă a fost propusă de savanţii cehi în 1953 şi constă în agitarea intensă şi mărunţirea concomitentă a produsului vegetal în mediul extragentului prin intermediul unui aparat de omogenizare (mixer) care lucrează cu viteză mare – de la 4000 pînă la 15 000 turaţii/min. Cuţitele agitatorului foarfecă produsul vegetal şi se rotesc în amestec. Viteza mare de amestecare favorizează procesul de extracţie datorită apariţiei efectului de pulsaţie şi cavitaţie.

Difuzia convectivă are loc imediat şi procesul poate fi terminat în timp de cîteva minute (5–10). Însă datorită turaţiilor mari ale agitatorului are loc încălzirea amestecului ce poate influenţa stabilitatea principiilor active şi duce la pierderi de solvent. Acest inconvenient poate fi exclus prin folosirea de dispozitive de amestecare cu tije.

9.5.2. Extracţia cu ultrasunete

În producţia de preparate extractive pentru intensificarea procesului de extracţie se foloseşte şi ultrasunetul. Ca sursă de ultrasunet în mediile lichide mai frecvent se utilizează convertoarele hidrodinamice, magnetostrictive şi piezoelectrice. Generatoarele de ultrasunet se montează în amestecul de produs vegetal/extragent din extractoare. Undele sonore de frecvenţă înaltă care rezultă creează în amestec zone de cavitaţie şi de compresiune, care se schimbă consecutiv, cît şi aşa–numitul "vînt sonor" (fig. 95). În consecinţă are loc procesul de umectare şi dizolvare a principiilor extractive, majorarea vitezei de spălare a particulelor, iar în stratul difuzional de frontieră se creează curenţi turbulenţi. Formarea zonelor de cavitaţie duce la fragmentarea produsului vegetal. Datorită sonorizării, extracţia poate fi obţinută în cîteva minute. Însă trebuie de luat în consideraţie faptul că ultrasunetul nu este inert faţă

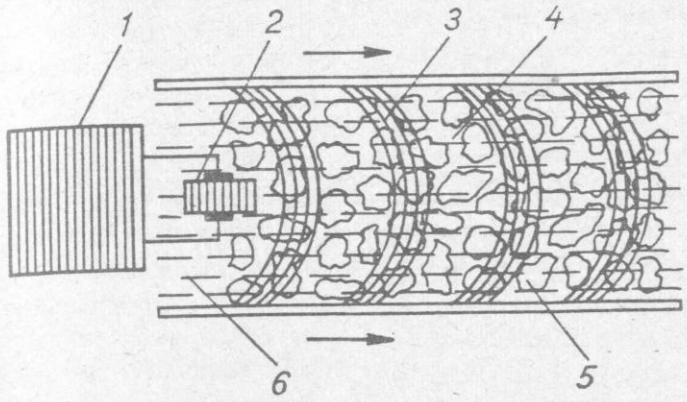


Fig. 95. Schema de extracţie cu ultrasunete: 1 – generator; 2 – placă de cuarţ; 3 – zonă de compresiune; 4 – zonă de cavitaţie; 5 – produs vegetal; 6 – extragent

de principiile active. El poate cauza procesele de ionizare a moleculelor, activiza procesele de oxidare şi hidroliză, poate diminua sau majora acţiunea terapeutică a principiilor active etc. De aceea utilizarea lui trebuie să fie argumentată experimental pentru fiecare produs vegetal. O importanţă deosebită o are crearea condiţiilor optime de extracţie. Se recomandă ca temperatura amestecului să nu depăşească 60°C pentru a evita formarea bulelor de aer, care duc la distrugerea undelor sonore. În calitate de extragent trebuie să fie folosit etanolul de concentraţie mare, care are capacitatea de a inhiba procesele de oxidoreducere ce apar la sonorizare. Drept remediu care reţine cavitaţia pot servi substanţele tensioactive care se adaugă la amestec. Intensitatea ultrasunetului se recomandă să fie în intervalul de 1,5–2,3 W/cm şi procesul efectuat în timp scurt 1,5–2 min., condiţii care sînt favorabile pentru majoritatea produselor vegetale.

9.5.3. Extracţia cu ajutorul descărcărilor electrice (electroplasmoliza)

Intensificarea proceselor extractive poate fi efectuată cu ajutorul descărcărilor electropulsive în instalaţii speciale numite electroplasmolizatoare în care electrozii pot fi fixaţi sau mobili (fig. 96).

În extractor sînt instalaţi doi electrozi la care se aduce curentul impulsiv de înaltă frecvenţă şi în urma descărcărilor electrice în amestec apar unde de

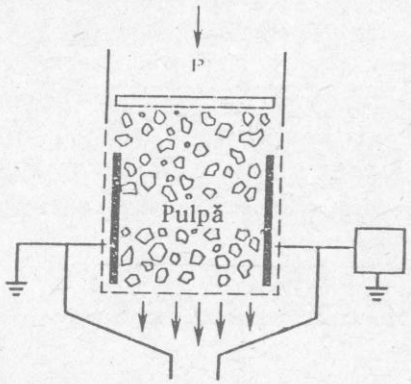


Fig. 96. Schema electroplasmolizatorului cu impulsuri şi electrozi fixaţi

şoc care creează o presiune impulsivă înaltă. Aceasta cauzează amestecarea intensă a produsului vegetal, pătrunderea extragentului în interiorul celulelor care, la rîndul său, accelerează difuziunea intracelulară, dispare stratul difuzional de frontieră şi sporeşte mult difuziunea convectivă. În afară de aceasta, în urma descărcării prin scîntei în amestec se formează caverne plasmatice care, mărindu-se în volum, ating maximul şi se închid. Într-un timp foarte scurt şi în spaţiu mic se cedează o cantitate enormă de energie şi are loc o microexplozie, care distruge structurile celulare ale produsului vegetal. Procesul în aşa fel este accelerat pe contul spălării principiilor active din celulele distruse.

Printre factorii care influenţează acest proces pot fi numiţi: intensitatea şi durata impulsului electric, cît şi numărul de descărcări într-o unitate de timp. Această metodă permite a micşora cu mult timpul de extracţie şi măreşte randamentul principiilor biologic active extrase. Electroplasmoliza se află în perspectivă şi la obţinerea preparatelor medicamentoase din produse vegetale şi animale proaspete. Acţiunea impulsurilor electrice duce la distrugerea membranelor proteolipidice fără a afecta integritatea învelişurilor celulare. Ca rezultat se măreşte rentabilitatea sucului obţinut, îmbogăţit cu principii active.

9.5.4. Extracţia prin electrodializă

Extracţia se efectuează în instalaţii construite din materiale izolante cum ar fi lemnul, diferite compoziţii plastice şi cu fund conic din inoxi, deasupra căruia se instalează o placă inoxidabilă perforată, care serveşte drept catod (fig. 97). Pe acest fund fals, ajustat cu material filtrant, se pune produsul vegetal, în prealabil fragmentat şi umectat, pe care se lasă un capac acoperit cu material, în care sînt montaţi anozii de grafit. Electrozii sînt uniţi la sursa de curent continuu (15 A, densitatea la catod – 0,6 A/m , intensitatea – 0,8 W/cm).

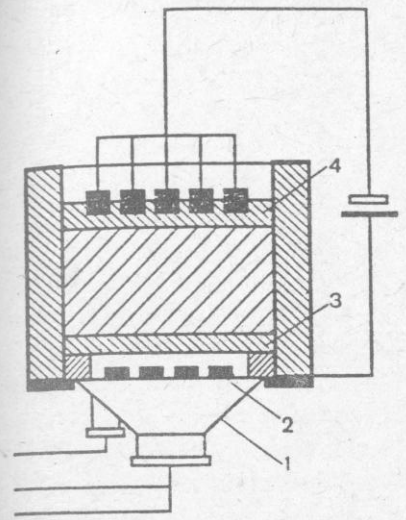


Fig. 97. Schema instalaţiei de extracţie prin electrodializă: 1 – extractor; 2 – fund fals perforat (catod); 3 – material filtrant; 4 – placă de oţel cu anod

Sub influenţa curentului electric se schimbă potenţialul electric de la suprafaţa materialului, se facilitează umectarea lui, se accelerează mişcarea ionilor substanţelor biologic active, astfel mărindu-se difuziunea moleculară care sporeşte extracţia. Forţa motrice a procesului de extracţie în cazul dat este diferenţa de concentraţii ale substanţelor de pe ambele părţi ale peretelui semiimpermeabil care-l prezintă învelişul celular. Această metodă este utilizată pe larg la extracţia alcaloizilor, care faţă de alte metode măreşte randamentul cu 20% şi durata procesului se micşorează de două ori.

9.5.5. Extracţia cu ajutorul dispozitivului pulsativ cu rotor (DPR)

Extracţia cu acest dispozitiv este bazată pe circularea amestecului de produs vegetal şi extragent aflat în diferite raporturi. DPR este alcătuit din corp (stator) ajustat cu ştuţuri de alimentare şi evacuare. În interiorul statorului se află un rotor pe care sînt fixaţi cilindri perforaţi cu adîncituri. Pe peretele interior al statorului sînt montaţi un număr egal de cilindri perforaţi. La rotirea rotorului cilindrii trec printre cilindrii montaţi în corp, interspaţiul dintre care poate fi reglat de la 0,25 pînă la 2 mm, în funcţie de textura produsului vegetal. Rotorul poate efectua de la 800 pînă la 4000 turaţii/min., numărul de adîncituri în cilindri – 5–40, lăţimea de 5–40 mm. Cilindrii pot fi substituiţi de dinţi aşezaţi concentric. Lucrul acestui dispozitiv duce la o acţiune mecanică intensă asupra produsului creînd o turbulenţă şi pulsaţie eficientă a amestecului.

DPR de obicei este montat în instalaţie printr-un contur închis circular la un extractor cu amestecător (fig. 98). Extractorul poate fi ajustat cu cămaşa

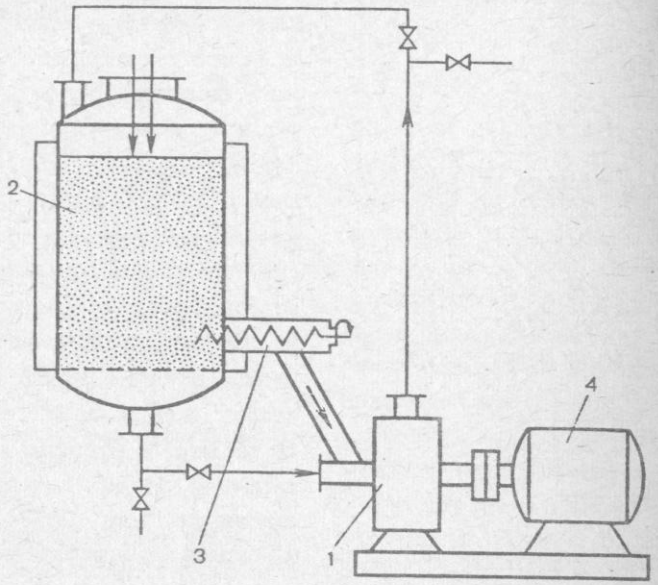


Fig. 98. Schema instalaţiei cu dispozitiv pulsativ cu rotor: 1 — dispozitiv pulsativ cu rotor; 2 — extractor; 3 — alimentator elicoidal; 4 — motor electric

de vapori care permite a efectua procesul la cald sau la rece. Cînd DPR este pus în funcţiune, faza lichidă se scurge din partea de jos a extractorului, iar produsul vegetal este adus de alimentatorul elicoidal aranjat din partea dreaptă deasupra fundului fals. Din DPR amestecul se ridică în sus şi prin ştuţul din capacul extractorului se aduce din nou în extractor. Procesul are loc pînă la obţinerea unui lichid extractiv concentrat. În această instalaţie procesul de extracţie este însoţit de distrugerea produsului. Aceasta permite a micşora cu mult pierderile materiale şi a intensifica procesul de extracţie.

În calitate de extragent pot fi folosite uleiurile vegetale şi minerale, etanul diclorid, metilenul clorid ş. a.

Această metodă este pe larg utilizată la obţinerea uleiurilor de cătină, tincturilor de calendulă şi odolean, a complexului de carotinoide din fructele de măceş, a oximetilantrachinonei din scoarţa de cruşîn ş. a.

DPR pot fi montate şi într–o baterie, astfel sporesc cu mult extracţia şi capacitatea de lucru.

9.5.6. Utilizarea gazelor lichefiate la extracţia proauselor naturale din plantele medicinale

Actualmente la producerea preparatelor fitoterapice pentru extragerea substanţelor biologic active din plantele medicinale sînt folosiţi pe larg solvenţii organici. Din cauza neperfecţionării unor etape de producere şi a regenerării incomplete a solvenţilor organici o mare parte a lor este aruncată cu apele de scurgere industriale şi prin ventilare în mediul ambiant. După cum se ştie, majoritatea solvenţilor organici sînt inflamabili şi explozibili, toxici şi nu totdeauna sînt selectivi faţă de grupa determinată a substanţelor naturale. În afară de aceasta procesul extragerii decurge timp îndelungat, iar pentru separarea solvenţilor din extracte se cere crearea temperaturilor înalte, ce duc la degradarea substanţelor extractive.

Utilizarea gazelor lichefiate cu scop de solvenţi permite a scurta durata extracţiei, a obţine extracte anhidre native, a evita acţiunea temperaturilor înalte la etapa concentrării şi a ridica calitatea produselor necesare.

Primele lucrări de utilizare a gazelor lichefiate în calitate de solvenţi au apărut încă la începutul anilor 30. Cercetările au arătat că extractele obţinute cu gazele lichefiate, păstrează pe deplin proprietăţile aromate şi gustul materiei prime, substanţele se extrag în mod nativ (natural) şi conţin mai puţin balast. Analiza comparativă a extractelor obţinute prin utilizarea de carbon dioxid lichefiat şi a propanului lichefiat a arătat că carbonul dioxid lichefiat este un solvent mai selectiv pentru uleiurile eterice decît propanul lichefiat, care extrage amestecul de uleiuri grase şi eterice.

Procesul extracţiei substanţelor naturale din produsul vegetal prin intermediul gazelor lichefiate la etapele tehnologice principale (extracţia şi evaporarea) se efectuează în lipsa aerului atmosferic la temperatură normală. Aceasta exclude formarea produselor de oxidare în timpul extracţiei şi evaporarea solventului.

Gazele lichefiate sînt folosite pe larg în industria alimentară şi cosmetică. Actualmente sînt studiate peste 100 de extracte obţinute din plante medicinale.

Utilizînd carbonul dioxid lichefiat, a fost obţinut un preparat de tip nou din rădăcini şi rizomi de odolean care conţine ulei eteric, valepotriate, acid liber izovalerianic şi alte substanţe care se deosebesc considerabil de extractul dens de odolean folosit în practica farmaceutică.

Începînd cu 1970, au fost efectuate cercetări ştiinţifice cu scopul folosirii compuşilor de clor şi fluor ai hidrocarburilor, agenţi criogenici

din rîndul metanului, etanului, propanului şi butanului în calitate de solvenţi ai substanţelor biologic active. Au fost cercetate peste 20 de plante medicinale.

Rezultatele au demonstrat că agenţii criogenici cercetaţi extrag uleiurile eterice şi grase, derivaţii cumarinelor, clorofila, alcaloizii şi un şir de alte substanţe naturale.

Dintre solvenţi pentru uleiurile eterice s-a dovedit a fi mai selectiv agentul criogenic G-318 care practic nu extrage uleiurile grase.

Cercetările efectuate au arătat că agenţii criogenici demonstrează proprietăţile extractive specifice faţă de substanţele naturale.

Deci, de acum la etapa de extracţie, prelucrînd plantele medicinale cu diferiţi agenţi criogenici, se poate de obţinut fracţii separate ale substanţelor hidrosolubile (poliglucide, albumine, compuşi fenolici etc.). De aceea şrotul prelucrat cu agenţi criogenici poate fi utilizat mai departe pentru extragerea altor substanţe biologic active, care se extrag cu solvenţi polari. Prelucrarea consecutivă a produsului cu solvenţi criogenici, apoi cu solventi polari, cum este apa, amestecurile hidroalcoolice, alcoolii, acetona ş. a. permite a folosi complet materia primă vegetală preţioasă.

Într-un şir de ţări (Germania, S.U.A., Franţa şi Anglia) pentru extragerea substanţelor naturale au fost propuse gazele lichefiate aflate în condiţii supercritice de presiune şi temperatură. Astfel se observă o schimbare bruscă a proprietăţilor la unele gaze în direcţia creşterii proprietăţilor de dizolvare. Proprietatea ridicată de dizolvare a gazelor lichefiate în condiţii supercritice pentru carbonul dioxid, presiunea de 600 bar. şi temperatura de 40°C se lămuresc prin mărirea însemnată a difuziei.

Randamentul extracţiei în aşa condiţii atinge 95–98%. Printre inconvenientele metodei extracţiei cu gaze lichefiate în condiţii supercritice sînt dificultatea şi pericolul efectuării procesului la presiuni înalte, cheltuielile însemnate la construcţia utilajului şi exploatarea instalaţiei.

Deci prelucrarea plantelor medicinale, precum şi a celor eterooleaginoase cu gaze lichefiate, cu scopul de a extrage componentele în stare nativă (naturală), face parte din procesele tehnologice noi de înaltă eficienţă, care ridică calitatea produsului, capabile să utilizeze mai eficace resursele materiale, cît şi să asigure micşorarea cheltuielilor muncitoreşti şi energetice.

Deci principalele avantaje la folosirea gazelor lichefiate în calitate de extragenţi, în comparaţie cu solvenţii organici de rînd, sînt:

– extragerea mai deplină a componentelor din materia primă;

– proprietatea selectivă ridicată, care permite a primi extracte anhidre naturale cu un conţinut minimal de substanţe însoţitoare;

–lipsa la extractele, obţinute cu ajutorul gazelor lichefiate, a mirosului solventului şi a substanţelor toxice pentru organismul uman;

– pătrunderea uşoară în interiorul celulei materialului şi intensificarea însemnată a procesului extracţiei datorită indicilor mici de vîscozitate şi a tensiunii superficiale a gazelor lichefiate;

– posibilitatea înlăturării solventului la temperaturi mici şi protejarea substanţelor termolabile şi aromate din plante la descompunere;

– calitatea înaltă a extractelor şi stabilitatea lor la stocare din cauza omogenităţii chimice şi inerte a gazelor lichefiate.

Procedeul extracţiei cu gaze lichefiate se efectuează la presiuni ridicate, ce în plan tehnologic are o mare însemnătate, deoarece la micşorarea presiunii deja la temperatura camerei extragentul repede se volatilizează din produsul extras şi materia prelucrată.

Fiecare gaz lichefiat posedă proprietăţi fizico-chimice şi termodinamice individuale. De aceea, folosind diferite gaze şi amestecurile lor, cît şi amestec de gaze cu solvenţi polari, se poate de ales un aşa solvent, care posedă proprietăţi selective determinate. Dacă e necesar, se poate consecutiv de efectuat extracţia cu gaze lichefiate, iar mai apoi cu solventi polari pentru a obţine fracţii de substanţe naturale aparte. Aceasta permite a efectua extragerea substanţelor naturale din plante cu solventi, care posedă polaritate diferită. În asemenea mod (procedeu) se introduce în procesul tehnologic extracţia selectivă cu solventul care în caz de necesitate va extrage substanţe individuale naturale, complexe, clase de compuşi, neatingînd alte substanţe extractive rămase în şrot.

Prin cele spuse se poate menţiona că gazele lichefiate sînt solventi cu perspectivă pentru extracţia substanţelor naturale (în special lipofile) din plantele medicinale şi pot substitui un şir de solventi organici toxici, inflamabili şi explozibili (metilencloridul, cloroformul, dicloretanul, benzenul, eterul de petrol, hexanul etc.), utilizaţi actualmente. Extracţia cu carbon dioxid lichefiat se efectuează în instalaţia, schema căreia este prezentată în fig. 99.

Schema permite extragerea dintr-un extractor sau folosind bateria de extractoare.

Extractoarele se încarcă cu produs vegetal din buncăr (12) în porţii prin gurile situate în partea superioară a extractoarelor. Extractul prin filtre (15) nimereşte în evaporatorul pelicular (22). Gazul, carbonul dioxid, din evaporator se îndreaptă în condensator şi apoi din nou la extragere. Temperatura extracţiei este de obicei 20°C, presiunea în sistem circa 600 N/m^2. La finele

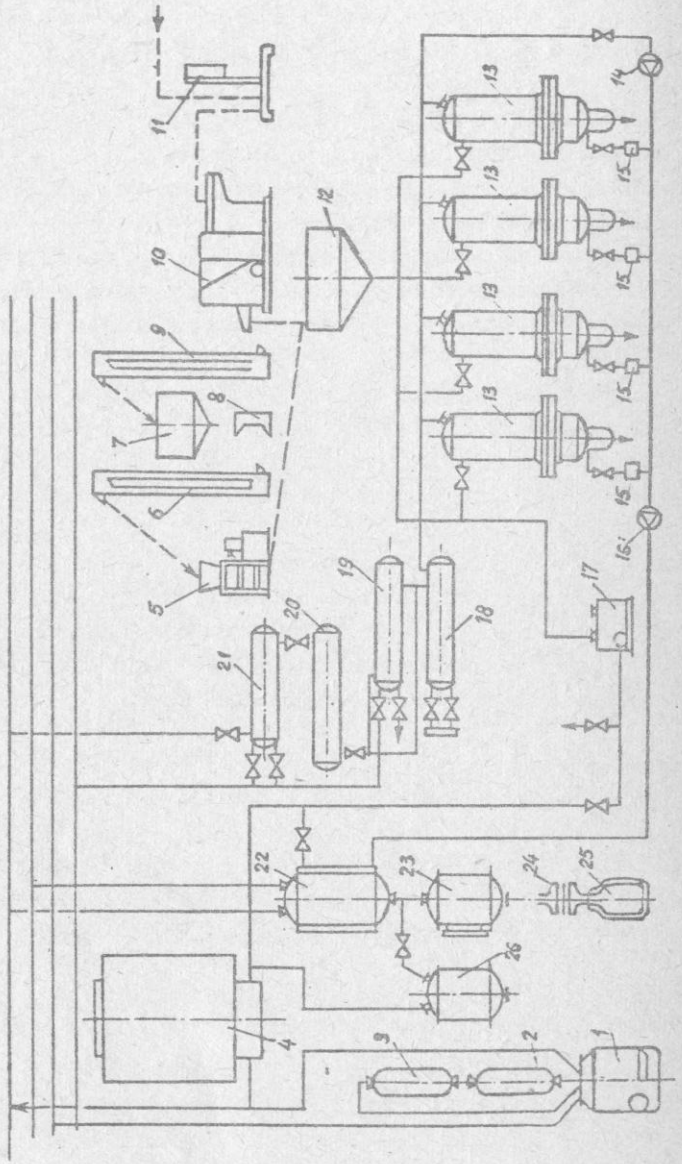


Fig. 99. Schema principală a instalaţiei industriale de producere a extractelor cu utilizarea de carbon dioxid lichefiat: *1 – compresor; 2, 3 – filtre silicagel; 4 – gazogen; 5 – dezintegrator; 6, 9 – elevatoare pentru produs vegetal; 7 – buncăr intermediar; 8, 11 – balanţe; 10 – strung cu valţuri; 12 – buncăr de alimentare; 13 – extractoare; 14, 16 – pompe; 15 – filtre; 17 – pompe cu vid; 18, 20 – rezervoare pentru solvent; 19, 21 – condensatoare; 22 – vaporizator pelicular; 23 – colector pentru extract; 24 – filtru; 25 – ambalaj pentru extract; 26 – rezervor de scurgere*

procesului extractoarele se deconectează din linia de alimentare cu solvent şi se unesc la pompa (16) pentru scurgerea extractului. Presiunea în extractoare se egalează cu cea din gazogen, după ce se include pompa cu vid (17), şi restul de carbon dioxid se pompează în gazogen (4). După scăderea presiunii pînă la cea atmosferică, extractul se culege din evaporator în colector (23), mai apoi prin filtru (24) se trece la fisionare (25). Fisionarea extractului se efectuează în vase emailate.

Capitolul 10

TINCTURI

Tincturile (din lat. *tinctio* – a umecta, a scufunda, a colora) reprezintă extracţii etanolice din produse vegetale medicamentoase, obţinute fără încălzire şi înlăturare de extragent. De obicei, ele sînt lichide transparente, colorate, cu mirosul şi gustul specific al produsului vegetal din care sînt preparate.

Este una din cele mai străvechi forme medicamentoase care nu şi-a pierdut însemnătatea pînă în prezent. Actualmente în practica medicală sînt utilizate mai mult de 50 denumiri de tincturi, reglementate de monografiile farmacopeice şi altă DTN.

După compoziţie deosebim tincturi simple şi compuse. Cele simple sînt obţinute dintr-un singur produs vegetal, iar cele compuse din două şi mai multe produse vegetale.

Cantitatea de extragent cu care se face extracţia este de 10 ori mai mare pentru tincturile preparate din produse vegetale care conţin principii puternic active (1 : 10) şi de 5 ori mai mare faţă de cantitatea de produs vegetal cu principii anodine (1 : 5).

Tehnologia tincturilor este alcătuită din mai multe etape: pregătirea produsului vegetal şi a extragentului, extracţia principiilor active din produsul vegetal (dizolvarea extractelor dense sau uscate); purificarea lichidului extractiv, standardizarea produsului finit.

Pregătirea produsului finit constă în uscarea, fragmentarea şi separarea de praf. Extragentul se prepară prin diluarea etanolului de concentraţie mare pînă la concentraţia cerută de DTN.

Tincturile pot fi obţinute prin macerare, macerare cu utilizare de turboextracţie, circularea extragentului, macerarea fracţionată, percolare, dizolvarea extractelor dense şi uscate.

Prin dizolvare se obţine elixirul pectoral (tinctură compusă) – prin dizolvarea extractului dens de lemn-dulce.

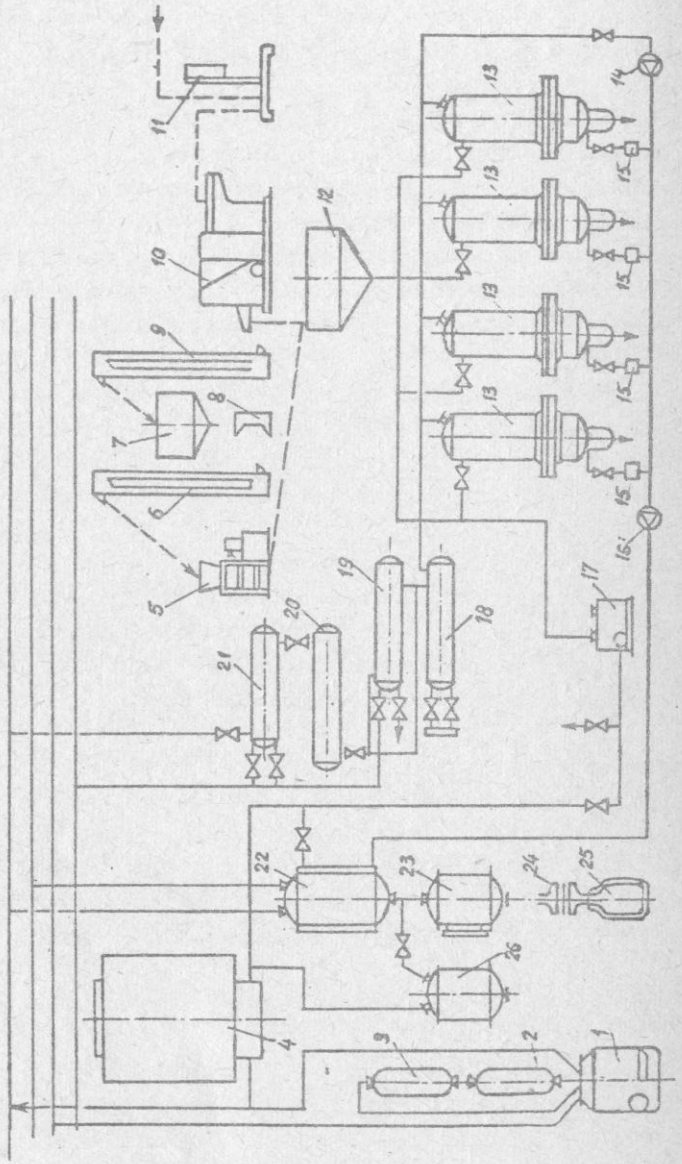


Fig. 99. Schema principală a instalaţiei industriale de producere a extractelor cu utilizarea de carbon dioxid lichefiat: *1 – compresor; 2, 3 – filtre silicagel; 4 – gazogen; 5 – dezintegrator; 6, 9 – elevatoare pentru produs vegetal; 7 – buncăr intermediar; 8, 11 – balanţe; 10 – strung cu valţuri; 12 – buncăr de alimentare; 13 – extractoare; 14, 16 – pompe; 15 – filtre; 17 – pompe cu vid; 18, 20 – rezervoare pentru solvent; 19, 21 – condensatoare; 22 – vaporizator pelicular; 23 – colector pentru extract; 24 – filtru; 25 – ambalaj pentru extract; 26 – rezervor de scurgere*

procesului extractoarele se deconectează din linia de alimentare cu solvent şi se unesc la pompa (16) pentru scurgerea extractului. Presiunea în extractoare se egalează cu cea din gazogen, după ce se include pompa cu vid (17), şi restul de carbon dioxid se pompează în gazogen (4). După scăderea presiunii pînă la cea atmosferică, extractul se culege din evaporator în colector (23), mai apoi prin filtru (24) se trece la fisionare (25). Fisionarea extractului se efectuează în vase emailate.

Capitolul 10

TINCTURI

Tincturile (din lat. *tinctio* – a umecta, a scufunda, a colora) reprezintă extracţii etanolice din produse vegetale medicamentoase, obţinute fără încălzire şi înlăturare de extragent. De obicei, ele sînt lichide transparente, colorate, cu mirosul şi gustul specific al produsului vegetal din care sînt preparate.

Este una din cele mai străvechi forme medicamentoase care nu şi-a pierdut însemnătatea pînă în prezent. Actualmente în practica medicală sînt utilizate mai mult de 50 denumiri de tincturi, reglementate de monografiile farmacopeice şi altă DTN.

După compoziţie deosebim tincturi simple şi compuse. Cele simple sînt obţinute dintr-un singur produs vegetal, iar cele compuse din două şi mai multe produse vegetale.

Cantitatea de extragent cu care se face extracţia este de 10 ori mai mare pentru tincturile preparate din produse vegetale care conţin principii puternic active (1 : 10) şi de 5 ori mai mare faţă de cantitatea de produs vegetal cu principii anodine (1 : 5).

Tehnologia tincturilor este alcătuită din mai multe etape: pregătirea produsului vegetal şi a extragentului, extracţia principiilor active din produsul vegetal (dizolvarea extractelor dense sau uscate); purificarea lichidului extractiv, standardizarea produsului finit.

Pregătirea produsului finit constă în uscarea, fragmentarea şi separarea de praf. Extragentul se prepară prin diluarea etanolului de concentraţie mare pînă la concentraţia cerută de DTN.

Tincturile pot fi obţinute prin macerare, macerare cu utilizare de turboextracţie, circularea extragentului, macerarea fracţionată, percolare, dizolvarea extractelor dense şi uscate.

Prin dizolvare se obţine elixirul pectoral (tinctură compusă) – prin dizolvarea extractului dens de lemn-dulce.

Exemple de tincturi simple

Tabelul 6

Nr. d/o	Denumirea tincturii	Produsul vegetal, concentraţia etanolului, raportul, metoda preparării	Principii active, farmacoterapie
1	2	3	4
1	*Tinctura Absinthii* Tinctură de pelin	Partea aeriană *(Artemisia absinthium)* 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric, glicozide amare. Tonic amar.
2	*Tinctura Araliae* Tinctură de aralie	Rădăcini *(Aralia mandshurica)* 70%; 1 : 5; P	Saponozide triterpenice. Remediu tonifiant, stimulant.
3	*Tinctura Arnicae* Tinctură de arnică	Flori *(Arnica montana)* 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric. Carotinoide. Extern la tratarea plăgilor.
4	*Tinctura Belladonnae* Tinctură de mătrăgună	Frunze *(Atropa Belladonna)* 40%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Antispasmolitic, sedativ antispastic indicat în spasme ale musculaturii netede intestinale, dischinezii biliare, colite, B.
5	*Tinctura Berberidis* Tinctură de dracilă	Frunze *(Berberis vulgaris)* 40%; 1 : 5; P	Alcaloizi. În hemoragii postnatale. Colecistite.
6	*Tinctura Calendulae* Tinctură de gălbenea	Flori *(Calendula officinalis)* 70%; 1 : 10; P	Flavonoide, saponozide. La plăgi şi ulceraţii purulente, convulsii.
7	*Tinctura Capsici* Tinctură de ardei	Fructe *(Capsicum annuum)* 90%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Excitator extern la nevralgii, miozite etc.
8	*Tinctura Convalariae* Tinctură de lăcrămioară	Partea aeriană *(Convalariae majalis)* 70%; 1 : 10; P	Cardenolide. Remediu cardiotonic.
9	*Tinctura Crataegi* Tinctură de păducel	Flori *(Crategus sanguinea)* 70%; 1 : 5; P	Flavonoide. Indicat la dereglările cardiace.
10	*Tinctura Eucalypti* Tinctură de eucalipt	Frunze *(Eucalyptus globulus)* 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric. (Cineol) Antiinflamator, antiseptic.
11	*Tinctura Echinopanacis* Tinctură de echinopanax	Rizomi şi rădăcini *(Echinopanax elatum)* 70%; 1 : 5; P	Saponozide sterolice. Remediu stimulator.
12	*Tinctura Ginseng* Tinctură de gensen	Rădăcini *(Panax ginseng)* 70%; 1 : 10; M	Saponozide triterpenice. Stimulator al SNC.
13	*Tinctura Hiperici* Tinctură de pojarniţă	Partea aeriană *(Hipericum perforatum)* 40%; 1 : 5; P	Derivaţi ai antracenului la tratarea gingivitei, stomatitei.

Continuare (tab. 6).

1	2	3	4
14	*Tinctura Lagohili* Tinctură de lagohil	Flori şi frunze *(Lagohilus inebrians)* 65%; 1 : 10; P	Vitamine. Remediu hemostatic.
15	*Tinctura Leonuri* Tinctură de talpa gîştei	Partea aeriană *(Leonurus quinquelobatus şi L.cardiaca)* 70%; 1 : 5; P	Flavonoide. Sedativ.
16	*Tinctura Menthae* Tinctură de mentă	Frunze şi ulei eteric de mentă *(Mentha piperita)* 90%; 1 : 20; + 5% ulei eteric P + D	Ulei eteric (Mentol). Antivomitant. Analgezic la dureri nevralgice.
17	*Tinctura Ononidis* Tinctură de osul iepurelui	Rădăcini *(Ononis arvensis)* 20%; 1 : 5; P	Saponozide triterpenice şi flavonoide. Antihemoroidal.
18	*Tinctura Schizandrae* Tinctură de lămîi chinezesc	Seminţe *(Schizandra chinensis)* 95%; 1 : 5; M	Lignane. Ulei eteric. Stimulator al SNC.
19	*Tinctura Sterculiae* Tinctură de sterculia	Frunze *(Sterculia platanifolia)* 70%; 1 : 5; P	Alcaloizi. Remediu stimulator.
20	*Tinctura Sophorae japonicae* Tinctură de salcîm japonez	Fructe *(Sophora japonica)* 48%; 1 : 2; P	Flavonoide. Pentru tratarea ulcerului şi inflamaţiilor.
21	*Tinctura Valerianae* Tinctură de odolean	Rizomi şi rădăcini *(Valeriana officinalis)* 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric, acidul izovalerianic. Sedativ.
22	*Tinctura Veratri* Tinctură de strigoaie	Rizomi şi rădăcini *(Veratrum lobelianum)* 70%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Antiparazitar (remediu veterinar).

Exemple de tincturi simple cu indicarea produsului vegetal, concentraţiei etanolului, raportul dintre produsul vegetal şi lichidul extractiv obţinut, metoda de preparare, cît şi conţinutul de principii active şi acţiunea farmacologică sînt prezentate în tab. 6.

10.1. PARTICULARITĂŢILE PREPARĂRII UNOR TINCTURI

Tinctura de mentă *(Tinctura Menthae).* Componenţa: frunze de mentă 50,0 p. m., ulei de mentă 50,0 p. m., etanol 90% pînă la 1000 p. v. Tinctura se prepară prin macerare fracţionată. La început se obţin 950 p. v. de extract

în care se dizolvă 50 p. m. de ulei de mentă şi se aduce cu etanol 90% la 1000 p. v.

Tinctura amară *(Tinctura amara).* Componenţa: partea aeriană de cintaură 60,0 p. m., frunze de trifoi de baltă 60,0 p. m., rizomi de obligeană 30,0 p. m., partea aeriană de pelin 30,0 p. m., coji de mandarin 15,0 p. m.; etanol 40% pînă la 1000 p. v. Specificul preparării acestei tincturi constă în aceea că fiecare produs vegetal este fragmentat separat conform cerinţelor DTN, apoi se obţine un amestec care se extrage prin percolare cu etanol 40%.

Elixir pectoral *(Elixir pectoralae)* sau de lemn-dulce *(Elixirum cum extracta Glycyrrhizae).* Componenţa: extract dens de lemn-dulce 60,0 p. m.; apă purificată 180,0 p. m., sol. de amoniac 10%–10,0 p. m.; ulei de anason 1,0 p. m.; etanol 90%–49,0 p. m.

Extractul dens sau uscat de lemn dulce se dizolvă în apă de amoniac timp de 48 de ore la care se adaugă uleiul eteric de anason în etanol de 90%.

10. 2. STANDARDIZAREA ŞI METODELE GENERALE DE ANALIZĂ A TINCTURILOR

Problemele de standardizare s–au pus în prim-plan începînd cu FS VIII. În prezent, în majoritatea tincturilor se determină conţinutul substanţelor active pe cale chimică (tincturile, ce conţin alcaloizi, substanţe tanante, uleiuri eterice, acizi organici şi alte substanţe) sau pe cale biologică (tincturile care conţin glicozide cardiotonice şi substanţe amare). Cînd este necesar, tincturile se aduc la condiţiile necesare în ce priveşte conţinutul substanţelor active sau pînă la acţiunea corespunzătoare (numărul de UA), adăugînd extract curat sau din tincturi cu conţinut de alcaloizi sau UA mărite.

Dintre metodele generale de analiză a tincturilor fac parte: controlul proprietăţilor organoleptice şi al concentraţiei cantitative a alcoolului, substanţelor extractive, precum şi proba de determinare a impurităţilor (săruri ale metalelor grele).

Controlul proprietăţilor organoleptice. Tincturile trebuie să fie transparente şi să păstreze mirosul şi gustul substanţelor, care se află în produsul vegetal iniţial. Precipitatele care se formează în timpul păstrării se filtrează şi din nou se controlează calitatea tincturilor. Dacă după analiză tincturile corespund cerinţelor înaintate, ele se consideră valabile pentru administrare.

Controlul alcoolului se determină după una din metodele primite în FS XI (vol. 1, p. 26. Determinarea cantitativă a alcoolului în preparatele farmaceutice).

Reziduul uscat (substanţele extractive) în tincturi se determină astfel. Se introduc 5 ml de tinctură într–un bix de sticlă cîntărit în prealabil, se evaporă pe baia de apă şi se usucă exact ore la temperatura de 100–105°C. După răcire bixul se cîntăreşte. Reziduul se calculează la 100 ml de tinctură.

Metalele grele. 5 ml de tinctură se evaporă complet, se adaugă 1 ml de acid sulfuric concentrat, se arde cu precauţie şi se calcinează. Scrumul obţinut se tratează la încălzire cu 5 ml de soluţie de amoniu acetat saturată, se filtrează printr–un filtru cantitativ, se spală cu 5 ml de apă şi se adaugă apă pînă la volumul de 100 ml; 10 ml de soluţie obţinută nu trebuie să conţină metale grele în cantitate mai mare de 10 ml de soluţie-etalon, adică cel mult 0,001% în preparat.

Conservarea tincturilor. La păstrare în tincturi pot decurge diferite procese fizice şi chimice, care de obicei se intensifică sub acţiunea luminii solare, oxigenului din aer, a temperaturilor înalte ş. a. m. d. De aceea tincturile trebuie conservate în recipiente bine închise la temperatura camerei într–un loc ferit de lumină. Tincturile ce se modifică sub acţiunea luminii se păstrează în recipiente de sticlă oranj, iar cele inflamabile – departe de foc. La conservare tincturile se întunecă, însă aceasta nu influenţează acţiunea lor terapeutică. Tincturile care conţin substanţe toxice se păstrează conform regulilor de conservare stabilite pentru preparatele date.

Precipitatele formate în timpul conservării se separă prin filtrare şi dacă tincturile, după controlul corespunzător, îndeplinesc condiţiile stabilite, ele se consideră valabile. Calitatea tincturilor trebuie controlată periodic, conform indicaţiilor din monografiile farmacopeice corespunzătoare.

Capitolul 11

EXTRACTE

Extractele (din lat. *extractum* – extract) reprezintă preparate extractive concentrate lichide sau obţinute în urma înlăturării parţiale sau totale a extragentului.

Conform cantităţii de extragent rămasă în produsul finit deosebim:

1) extracte lichide *(extracta fluida)* – cu conţinutul de extragent în cantitatea şi concentraţia iniţială (etanol);

2) extracte dense *(extracta spissa)* – cu conţinut de extragent nu mai mult de 25%;

în care se dizolvă 50 p. m. de ulei de mentă şi se aduce cu etanol 90% la 1000 p. v.

Tinctura amară *(Tinctura amara).* Componenţa: partea aeriană de cintaură 60,0 p. m., frunze de trifoi de baltă 60,0 p. m., rizomi de obligeană 30,0 p. m., partea aeriană de pelin 30,0 p. m., coji de mandarin 15,0 p. m.; etanol 40% pînă la 1000 p. v. Specificul preparării acestei tincturi constă în aceea că fiecare produs vegetal este fragmentat separat conform cerinţelor DTN, apoi se obţine un amestec care se extrage prin percolare cu etanol 40%.

Elixir pectoral *(Elixir pectoralae)* sau de lemn-dulce *(Elixirum cum extracta Glycyrrhizae).* Componenţa: extract dens de lemn-dulce 60,0 p. m.; apă purificată 180,0 p. m., sol. de amoniac 10%–10,0 p. m.; ulei de anason 1,0 p. m.; etanol 90%–49,0 p. m.

Extractul dens sau uscat de lemn dulce se dizolvă în apă de amoniac timp de 48 de ore la care se adaugă uleiul eteric de anason în etanol de 90%.

10. 2. STANDARDIZAREA ŞI METODELE GENERALE DE ANALIZĂ A TINCTURILOR

Problemele de standardizare s–au pus în prim-plan începînd cu FS VIII. În prezent, în majoritatea tincturilor se determină conţinutul substanţelor active pe cale chimică (tincturile, ce conţin alcaloizi, substanţe tanante, uleiuri eterice, acizi organici şi alte substanţe) sau pe cale biologică (tincturile care conţin glicozide cardiotonice şi substanţe amare). Cînd este necesar, tincturile se aduc la condiţiile necesare în ce priveşte conţinutul substanţelor active sau pînă la acţiunea corespunzătoare (numărul de UA), adăugînd extract curat sau din tincturi cu conţinut de alcaloizi sau UA mărite.

Dintre metodele generale de analiză a tincturilor fac parte: controlul proprietăţilor organoleptice şi al concentraţiei cantitative a alcoolului, substanţelor extractive, precum şi proba de determinare a impurităţilor (săruri ale metalelor grele).

Controlul proprietăţilor organoleptice. Tincturile trebuie să fie transparente şi să păstreze mirosul şi gustul substanţelor, care se află în produsul vegetal iniţial. Precipitatele care se formează în timpul păstrării se filtrează şi din nou se controlează calitatea tincturilor. Dacă după analiză tincturile corespund cerinţelor înaintate, ele se consideră valabile pentru administrare.

Controlul alcoolului se determină după una din metodele primite în FS XI (vol. 1, p. 26. Determinarea cantitativă a alcoolului în preparatele farmaceutice).

Reziduul uscat (substanţele extractive) în tincturi se determină astfel. Se introduc 5 ml de tinctură într–un bix de sticlă cîntărit în prealabil, se evaporă pe baia de apă şi se usucă exact ore la temperatura de 100–105°C. După răcire bixul se cîntăreşte. Reziduul se calculează la 100 ml de tinctură.

Metalele grele. 5 ml de tinctură se evaporă complet, se adaugă 1 ml de acid sulfuric concentrat, se arde cu precauţie şi se calcinează. Scrumul obţinut se tratează la încălzire cu 5 ml de soluţie de amoniu acetat saturată, se filtrează printr–un filtru cantitativ, se spală cu 5 ml de apă şi se adaugă apă pînă la volumul de 100 ml; 10 ml de soluţie obţinută nu trebuie să conţină metale grele în cantitate mai mare de 10 ml de soluţie-etalon, adică cel mult 0,001% în preparat.

Conservarea tincturilor. La păstrare în tincturi pot decurge diferite procese fizice şi chimice, care de obicei se intensifică sub acţiunea luminii solare, oxigenului din aer, a temperaturilor înalte ş. a. m. d. De aceea tincturile trebuie conservate în recipiente bine închise la temperatura camerei într–un loc ferit de lumină. Tincturile ce se modifică sub acţiunea luminii se păstrează în recipiente de sticlă oranj, iar cele inflamabile – departe de foc. La conservare tincturile se întunecă, însă aceasta nu influenţează acţiunea lor terapeutică. Tincturile care conţin substanţe toxice se păstrează conform regulilor de conservare stabilite pentru preparatele date.

Precipitatele formate în timpul conservării se separă prin filtrare şi dacă tincturile, după controlul corespunzător, îndeplinesc condiţiile stabilite, ele se consideră valabile. Calitatea tincturilor trebuie controlată periodic, conform indicaţiilor din monografiile farmacopeice corespunzătoare.

Capitolul 11

EXTRACTE

Extractele (din lat. *extractum* – extract) reprezintă preparate extractive concentrate lichide sau obţinute în urma înlăturării parţiale sau totale a extragentului.

Conform cantităţii de extragent rămasă în produsul finit deosebim:

1) extracte lichide *(extracta fluida)* – cu conţinutul de extragent în cantitatea şi concentraţia iniţială (etanol);

2) extracte dense *(extracta spissa)* – cu conţinut de extragent nu mai mult de 25%;

3) extracte uscate *(extracta sicca)* – cu conţinut de extragent (umiditate) nu mai mare de 5%.

În funcţie de extragentul folosit la extracţie deosebim: extracte obţinute cu apă *(extracta aquosa)*, cu etanol *(extracta spirituosa)*, cu eter *(extracta aetherea)*, cu ulei *(extracta oleosa)*.

Produsul vegetal folosit la prepararea extractelor trebuie să corespundă cerinţelor DTN (conţinutul standard de principii active, proaspăt uscat, anumit grad de fragmentare şi umiditate etc.).

Procesul de extracţie este strîns legat de selectarea adecvată a extragentului, care în mare măsură determină şi metoda de preparare a extractului. În calitate de extragent se folosesc etanolul de diferită concentraţie, solvenţi organici, uleiuri vegetale şi minerale.

Extractele pot fi obţinute prin macerarea fracţionată cu diferite modificări, percolare, repercolare, extracţia în contracurent ş. a.

Asortimentul extractelor, aşa ca şi al tincturilor, se schimbă continuu. În prezent monografiile farmacopeice reglementează producerea a mai mult de 45 de denumiri de extracte fluide, dense şi uscate incluse în Nomenclatorul de stat.

11.1. EXTRACTELE FLUIDE

Acest grup de extracte se prepară, de obicei, în raportul 1 : 1, deci din 1 p. m. de produs vegetal se obţin 1 p. v. extract lichid. Acest raport face comodă utilizarea lor în practica farmaceutică la dozarea faţă de produsul vegetal. Consistenţa lichidă a extractelor permite folosirea lor pe larg la prepararea formelor medicamentoase lichide, deoarece ele uşor pot fi măsurate din sistemul de biurete sau cu pipetele.

Metodele de producere a extractelor fluide sînt mai simple decît a celor dense şi uscate şi sînt accesibile multor întreprinderi, nu este necesară folosirea de uscătorii şi de energie suplimentară la înlăturarea extragentului. Excluderea etapei de evaporare la prepararea extractelor fluide permite a păstra principiile active în starea lor nativă, iar substanţele volatile rămîn complet în extract (uleiuri eterice).

În acelaşi timp extractele fluide nu sînt lipsite de unele inconveniente. Faţă de tincturi, ele conţin substanţe balast în cantităţi însemnate şi la conservare, în condiţii de temperatură joasă, cît şi în urma volatilizării parţiale a etanolului, duc la formarea de precipitate. Din această cauză, extractele lichide trebuie păstrate în limitele de temperatură 15–20°C şi în vase închise etanş. Suma substanţelor extractive în ele poate atinge 25%.

Tabelul 7

Nomenclatura extractelor fluide

Nr. d/o	Denumirea extractului	Produsul vegetal, concentraţia etanolului	Principiile active, farmacoterapia
1	2	3	4
1	*Extractum Bursae pastoris* Extract de traista-ciobanului	Partea aeriană *(Capsella Bursa–pastoris)*, 70%	Colină, acetilcolină, tiramină, saponozide, vitamina K ş. a. În atonia uterului şi la hemoragii uterine.
2	*Extractum Crataegi* Extract de păducel	Fructe *(Crataegus sanguinea, C.oxyacantha)*, 70%	Flavonoide. Ca stimulator şi regulator al funcţiei sistemului cardiovascular.
3	*Extractum Eleutherococci* Extract de eleuterococ	Rizomi *(Eleutherococcus senticosus)*, 40%	Saponozide triterpenice.Stimulator al SNC.
4	*Extractum Frangulae* Extract de cruşin	Scoarţă *(Frangula alnus)*, 70%	Derivaţi ai antracenului. Purgativ.
5	*Extractum Leuzeae* Extract de leuzee	Rădăcini şi rizomi *(Leuzea carthamoides)*, 70%	Lignane. Stimulator al SNC şi la suprasolicitare.
6	*Extractum Millefolii* Extract de coada-şoarecelui	Partea aeriană *(Achillea millefolium)*, 40%	Vitamina K. Ulei eteric care conţine azulene. Hemostatic.
7	*Extractum Passiflorae* Extract de pasifloră	Partea aeriană *(Passiflora incarnata)*, 70%	Alcaloizi. Remediu sedativ, la insomnie.
8	*Extractum Folygonii hydropiperis* Extract de piper de baltă	Partea aeriană *(Polygonum hidropiperis)*, 70%	Flavonoide. Vitamina K. Hemostatic.
9	*Extractum Rhodiolae* Extract de rodiolă	Rădăcini *(Rhodiola rossa)*, 40%	Heterozide fenolice. Remediu stimulator.
10	*Extractum Sanguisorbae* Extract de sorbestrea	Rizomi şi rădăcini *(Sanguisorba officinalis)*, 40%	Substanţe tanante. La tratarea enterocolitelor, intoxicaţiilor. În obstetrică.

Continuare (tab. 7)

1	2	3	4
11	*Extractum Stachydis* Extract de jaleş	Partea aeriană (*Stachys betonicae florum*), 40%	Alcaloizi, amine. La hemoragii uterine.
12	*Extractum Stigmatum maydis* Extract de mătase de porumb	Mătase de porumb (*Zea mays*), 70%	Flavonoide. Vitaminele K etc. La disfuncţii gastrointestinale, colecistite.
13	*Extractum Thymi Serpylii* Extract de cimbrişor	Partea aeriană (*Thymus serpyllium*),30%	Ulei eteric, substanţe tanante. Expectorant, analgezic în nevrite şi radiculite.
14	*Extractum Thymi vulgaris* Extract de cimbru	Partea aeriană (*Thymus vulgaris*), 20%	Analogic ca la extractul de cimbru.
15	*Extractum Urticae* Extract de urzică	Frunze (*Urtica dioica*), 50%	Vitamine (K etc.). Hemostatic. La hemoragii pulmonare, uterine, intestinale.
16	*Extractum Viburni* Extract de călin	Scoarţă (*Viburnum opulus*), 50%	Vitamine (K etc.). Hemostatic. La hemoragii uterine.

Procesul de preparare este constituit din următoarele etape: pregătirea produsului vegetal şi a extragentului; obţinerea extractului din produsul vegetal, purificarea extractului, standardizarea şi ambalarea.

Extractele fluide pot fi preparate prin percolare, repercolare şi dizolvare. În tab. 7 este dată caracteristica extractelor fluide, produse de întreprinderile farmaceutice, incluse în Nomenclatorul de stat.

11.2. EXTRACTELE DENSE ŞI USCATE

11.2.1. Extractele dense

Extractele dense reprezintă o grupă specifică de extracte, dobîndite în cea mai mare parte din plante, care conţin substanţe amare (trifoi de baltă ş. a.), aromate amare (pelinul, jenţiana ş. a.) sau saponozide (lemn–dulce). Datorită vîscozităţii mari, ele sînt substanţe aglutinante calitative pentru prepararea pilulelor, în care îndeplinesc rolul nu numai de *constituens,* dar şi de *adjuvans* (extractul dens de odolean) şi *corrigens.* Extractele, de asemenea, sînt introduse în componenţa unor mixturi în calitate de corigens. Printre extractele dense se întîlnesc preparate, care conţin substanţe cu acţiune puternic activă (mătrăguna). Unele extracte dense (urzica, piperul de baltă) se produc pentru a fi utilizate în calitate de semifabricat la prepararea medicamentelor mai compuse. Extractele dense au particularitatea de a se usca la aer, transformîndu–se într–o masă dură, iar în aer umed se alterează şi mucegăiesc. De aceea ele trebuie să fie păstrate în vase bine închise. Consistenţa densă a lor cere o iscusinţă specială la cîntărirea lor, fiind încorporate în medicamente.

11.2.2. Extractele uscate

Extractele uscate sînt cele mai raţionale. Numărul lor creşte mereu, deşi metodele de producere sînt compuse. Totodată pentru grupa aceasta însemnată de extracte mai sînt întrebări nerezolvate, ce frînează folosirea lor mai largă în practica farmaceutică. De exemplu, nu e soluţionată întrebarea obţinerii extractelor stabile ce nu rîncezesc la aer. Se ştie că unele extracte uscate, după ce au fost deschise recipientele, se umectează repede şi se transformă în conglomerate. Pentru a evita acest proces tehnologii trebuie să ţină cont de următoarele: să determine extragentul necesar, complexul de

balast care însoţeşte substanţele active, să fie mai puţin higroscopic, să se stabilească substanţa de umplere preferată de acel sau alt complex de substanţe extrase.

11.2.3. Metodele de producere

Prepararea extractelor dense include următoarele trei etape principale: 1) prepararea soluţiei extractive; 2) purificarea extractului de balast; 3) concentrarea (prin evaporare) soluţiei extractive.

Prepararea extractelor uscate în primele două etape se face analogic celor dense. Apoi extractul purificat de balast se transformă în pulbere uscată. Uscarea poate fi efectuată prin diferite metode. Mult timp etapa extractului dens era necesară la prepararea extractelor uscate. Mai tîrziu, după introducerea la uzine a tehnologiei moderne, s-a dovedit că extractele pot fi uscate fără a fi concentrate în prealabil. Folosind uscătorul cu valţuri ce lucrează sub vid sau al celor care lucrează prin pulverizare, se poate trece direct de la soluţia extractivă la produsul uscat.

Prepararea soluţiei extractive. Soluţia extractivă din produsul vegetal poate fi obţinută prin diferite metode: 1) macerarea dublă; 2) percolarea; 3) repercolarea; 4) circularea; 5) extragerea continuă prin mişcarea extragentului şi a produsului în contracurent, cît şi prin alte metode (fragmentarea produsului în mediul extragentului, turboextracţia, extracţia ultrasonoră şi cu oscilaţii electromagnetice).

Purificarea soluţiei extractive. Soluţiile extractive apoase, de obicei, conţin o cantitate însemnată de substanţe balast (pectine, mucilagii, amidon ş. a.) care trebuie separate pînă la evaporare. În dependenţă de cantitatea şi caracterul substanţelor balast se folosesc diferite procedee de purificare. Unele soluţii extractive se pot limpezi prin fierbere. Albuminele coagulate sedimentează repede. În alte cazuri se adaugă adsorbanţi (bentonită, caolină etc.) sau se combină adsorbanţii şi procedeul de fierbere. Se foloseşte pe larg metoda sedimentării balastului cu ajutorul alcoolului: soluţia extractivă obţinută se evaporează pînă la jumătate în părţi de volum al drogului folosit. La această masă densă şi răcită se adaugă o cantitate dublă de alcool de 95%, se amestecă minuţios şi se lasă pe 5–6 zile la temperatura de 8°C. Lichidul transparent se decantează de la precipitatul obţinut şi se filtrează.

Concentrarea. Concentrarea soluţiei extractive se efectuează prin evaporarea sub vid la 50–60°C şi presiunea de 80,0–86,6 kN/m^2 pînă la

densitatea necesară. Dacă se concentrează soluţiile extractive alcoolice sau soluţiile purificate prin intermediul alcoolului, atunci mai întîi se separă alcoolul, fără a se folosi de vid, apoi se uneşte linia de vid.

Uscarea. În cazul cînd extractele uscate se produc prin intermediul celor dense, uscarea lor se efectuează în uscătoare cu vid prin mărunţirea ulterioară a masei uscate în moara cu bile. Dacă uscarea extractului se face direct, se foloseşte uscătorul cu cilindri în vid sau uscătorul prin pulverizare. În primul caz soluţia extractivă trebuie să fie puţin concentrată, iar materialul uscat care se culege de pe valţuri trebuie să fie măcinat în moara cu bile.

11.2.4. Nomenclatura şi particularităţile tehnologiei

Extracte dense. *Extractum Belladonnae spissum* – extract de mătrăgună. Se produce din frunzele de beladonă cu ajutorul alcoolului de 20% după schema tip de producere a extractelor dense (fig. 100).

Soluţia extractivă se obţine prin repercolarea sporită. În lucru se află (în poziţia demonstrată pe schemă) percolatoarele I–V. Percolatorul VI se descarcă. În caz că extracţia este alcoolică, în aparatul de antrenare cu vapori *5 a* se efectuează recuperarea alcoolului. Deoarece drogul iniţial conţine alcaloizi în cantităţi mai mari decît 0,3% (minimul cerut de farmacopee), deci şi extractele obţinute conţin alcaloizi mai mult de 1,5%. De aceea pentru a standardiza extractul i se adaugă o cantitate corespunzătoare de melasă. Pentru diluare se poate folosi şi extract de beladonă cu cantitate scăzută de alcaloizi. Cantitatea de alcaloizi în extract recalculată pe hiosciamină trebuie să fie în limitele 1,4–1,6%. Lista B. 0,05–0,15 g. Remediu colinolitic.

Extractum Glycyrrhizae spissum – extract de lemn-dulce. Se prepară din rădăcini şi rizomi de lemn-dulce *(Glycyrrhiza glabra, G. uralensis)* prin bismacerare cu soluţie de amoniac de 0,25%. Prima dată macerarea se face cu o cantitate de 5 ori mai mare faţă de produsul vegetal timp de 48 de ore, a doua oară – cu o cantitate triplă timp de 24 de ore. Amoniacul transferă acidul de lemn-dulce (puţin solubil în apă) în sarea amoniacală uşor solubilă. Extractul obţinut se limpezeşte (rafinează) prin fierbere timp de 3 ore cu adaos de 5% bentonită.

În industrie extracţia se produce în contracurent, într-o baterie de difuzoare cu apă fierbinte. Extractoarele se încălzesc în parte, vehiculul se încălzeşte după fiecare difuzor.

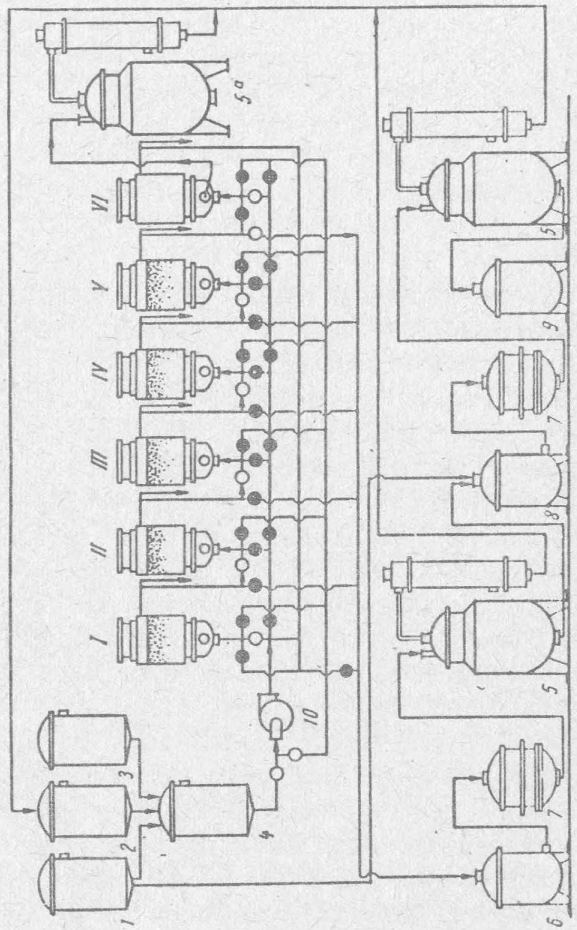


Fig. 100. Schema de producere a extractelor dense: 1 – rezervor pentru alcool etilic; 2 – rezervor pentru distilat; 3 – rezervor pentru apă; 4 – amestecător; 5 – aparat cu vid; 5 a – aparat de antrenare cu vapori; 6 – colector; 7 – filtru; 8 – sedimentator; 9 – colector pentru produsul finit; 10 – pompă; I–VI – percolatoare

I.A.Muraviov şi Iu.G.Pşukov au propus o metodă nouă. Rădăcinile şi rizomii fragmentaţi se înmoiae în soluţia de amoniac de 1% astfel încît deasupra drogului se formează un strat de extragent de 15–20 mm şi se lasă să turgescieze timp de două zile. Rădăcinile turgesciate se trec de 5 ori prin valţuri metalice concave cu distanţa dintre ele micşorată treptat consecutiv (15; 8,4; 1,5; şi 0,5 mm). În sucul presat,greutatea căruia este cu 20–25% mai mare decît drogul iniţial, trec pînă la 80% de substanţe extractive, aflate în drog. O concentraţie atît de înaltă de substanţe extractive e greu de obţinut prin alte metode.

Coagularea albuminelor şi a mucilagiilor se face cu vapori acuţi prin barbotare. Conţinutul acidului glicerizinic nu trebuie să fie mai mic de 14%. Se întrebuinţează în calitate de substanţă iniţială la producerea gliciramului.

Intră în componenţa unor preparate galenice, este un extract clasic pentru pilule şi *corrigens* în mixturi.

Extractum Polygonii hydropiperis spissum – extract de piper de baltă. Se prepară din partea aeriana a piperului de baltă *(Polygonum hydropiperis)* cu etanol de 70% prin percolare sau prin repercolare. Umiditatea nu mai mare de 30%. Intră în componenţa supozitoarelor "Anestezol".

Extractum Taraxaci spissum – extract dens din floare de păpădie *(Taraxacum officinalis)* se prepară prin bismacerare cu ajutorul apei de cloroform. Prima macerare se face timp de 48 de ore, a doua – 24 de ore. Purificarea cu 3–5% de caolin, care se adaugă sub formă de caşiţă densă. Constituent la pilule.

Extractum Menyantidis spissum – extract dens din trifoi de baltă. Se prepară din frunze de trifoi de baltă *(Menyantes trifoliata).* Glicozida principală – meniantidina – în apă rece hidrolizează. De aceea cu scopul de a inactiva fermenţii extracţia se face cu apă fierbinte timp de 6 ore (prima digestie) şi 3 ore (digestia a doua). Purificarea se face cu 2% caolin prin fierbere timp de 30 de minute.

Utilizarea – analogică extractului precedent. Din 100 părţi de parte aeriană se obţin nu mai mult de 25 de părţi de extract.

Extractum Absinthii spissum – extract dens din pelin. Se prepară din partea aeriană de pelin *(Artemisia absinthium)* prin percolare. Ca extragent se foloseşte apa de cloroform. Extractul se concentrează pînă la o cantitate echivalentă produsului iniţial şi se purifică cu o cantitate egală de etanol. Limita de amărăciune 1 : 5 000. Se întrebuinţează ca amărăciune, de asemenea,ca constituent la prepararea pilulelor.

Extractum Valeriane spissum – extract dens din odolean. Se prepară din rizomi şi rădăcini de odolean *(Valeriana officinalis)* cu etanol de 40% prin

percolare. Remediu sedativ şi constituent în pilule. Extractul obţinut de I.A.Muraviov şi Iu.I.Smetanin cu ajutorul carbonului dioxid lichefiat reprezintă un lichid uleios de culoare verde-întunecat, cu miros caracteristic de odolean. Extractul se dizolvă aproape complet în solvenţi organici. Cu apa nu se amestecă nici într-un raport. Acţiunea emulsiilor apoase ale extractului este de 1,5 ori mai activă decît a tincturii, preparată obişnuit din aceeaşi materie primă vegetală. Astfel extractul de odolean poate fi utilizat ca un produs iniţial, pentru obţinerea diferitelor preparate de odolean.

Extractum Urticae spissum – extract de urzică. Se prepară din frunze de urzică *(Urtica dioica)* cu etanol de 70% prin percolare sau repercolare. Umiditatea extractului nu mai mare de 30%. Se foloseşte la producerea aloholului.

Extractum Filicis maris aethereum – extract de ferigă. Se prepară din pulberea groscioară de rizomi de ferigă *(Dryopteris filix mas)*. După datele lui L.S.Maiofis, în calitate de extragent pot fi folosiţi dicloretanul şi tetraclorura de carbon, care nu sînt inflamabile. Extractul se standardizează după conţinutul de filicin – 25–28%. Extractul care conţine mai mult filicin se diluează cu ulei de floarea-soarelui ori de vaselină sau cu un extract mai diluat. Remediu antihelmintic. Lista A, doza maximă pentru o administrare 8 g. Extractul întunecat nu se întrebuinţează. Înainte de livrare el trebuie amestecat, deoarece straturile inferioare se îmbogăţesc cu filicin.

Extractele uscate. În fig. 101 este demonstrată o schemă tip de producere a extractelor uscate. Extractul se prepară prin metoda repercolării sporite. În lucru se află (în poziţia demonstrată pe schemă) percolatoarele I–V. Percolatorul VI se descarcă. Percolatoarele sînt înzestrate cu manta, ce dă posibilitate de a antrena extragentul direct din percolator, fără a reîncărca drogul. Extractul dens se usucă în uscătoria cu valţuri sub vid.

Dintre extractele uscate fac parte preparatele (de cruşîn, revent, rădăcină de lemn-dulce, imortelă), care se prepară fără a adăuga material de umplere. Fiind preparate din drog condiţionat, extractele (cu umiditatea pînă la 5%) conţin permanent cantitatea necesară de substanţe active.

La extractul uscat de mătrăgună se adaugă diluanţi (zahăr lactic, glucoză) cu scopul ca conţinutul de alcaloizi să se afle într-o cantitate limită necesară, pentru a evita încălcarea dozelor farmacopeice. Farmacopeea limitează la drog numai cantitatea limită 0,3% de alcaloizi, însă în producţie poate fi folosit pe larg un drog mai bogat în alcaloizi, ca rezultat extractul trebuie standardizat, deoarece conţine substanţe biologic active.

Extractum Belladonnae siccum – extract uscat de mătrăgună. Mai întîi soluţia extractivă se produce ca în cazul extractului dens. După filtrare, ex-

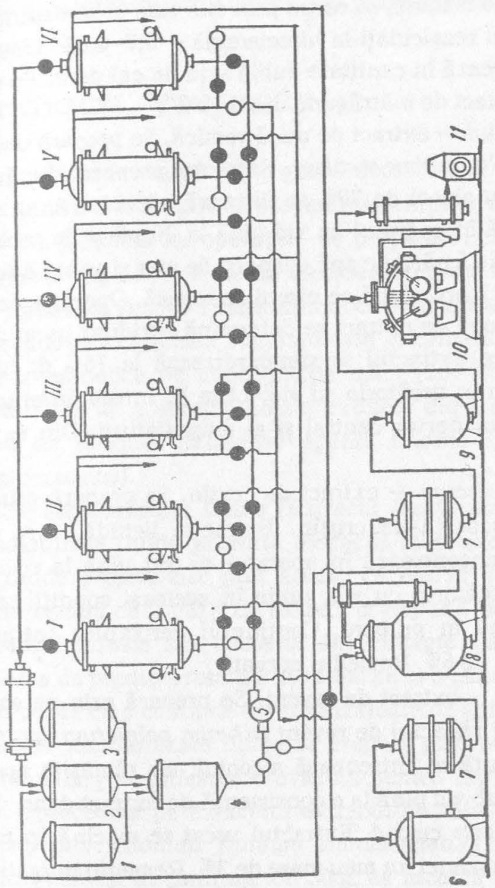


Fig. 101. Schema preparării extractelor uscate: 1 – rezervor pentru alcool etilic; 2 – rezervor pentru distilat; 3 – rezervor pentru apă; 4 – amestecător; 5 – pompă; 6, 9 – colectoare; 7 – filtre; 8 – aparat de antrenare sub vid; 10 – uscătorie cu doi cilindri sub vid şi separator; 11 – pompă de aer umed; I–VI – percolatoare

tractul se cîntăreşte şi se determină substanţele extractive (reziduul uscat) şi cantitatea de alcaloizi din el. După concentrarea soluţiei extractive pînă la o consistenţă densă în aparatul cu vid, la ea se adaugă atîta dextrină încît conţinutul de alcaloizi în extractul uscat să fie în limita 0,7–0,8%. Masa se amestecă pînă la consistenţa aluatului, se trece în uscătoria cu vid, unde se usucă complet. Extractul uscat se macină, se cerne prin sită fină şi se determină din nou cantitatea de alcaloizi recalculaţi la hiosciamină – 0,7–0,8%. Lista B. Extractul uscat se întrebuinţează în cantitate dublă faţă de cel dens. Pe etichetă trebuie să fie indicat "Extract de mătrăgună uscat 1 : 2".

Extractum Stryhni siccum – extract de nucă vomică. Se prepară din seminţe de nucă vomică *(Strychnos Nux vomica)*. Extractul preparat după schema generală prin percolare cu alcool de 70% se filtrează, alcoolul se antrenează şi lichidul se concentrează în aparatul cu vid pînă la 20 părţi de reziduu. La reziduul obţinut se adaugă 15 părţi de apă, 20 părţi de eter şi se agită timp de o oră, apoi se lasă timp de 12 ore, după ce eterul se separă. Operaţia degresării se face de 2 ori. Într–o probă de extract se determină reziduul uscat şi conţinutul de alcaloizi după ce extractul se standardizează la 16% de alcaloizi. Amestecul se usucă deplin în uscătoria cu vid. Lista B. Întrebuinţarea: remediu stimulator al sistemului nervos central şi al musculaturii. Din extract se prepară tinctură.

Extractum Frangulae siccum – extract de cruşîn. Se prepară prin percolare pe alcool 70% din scoarţă de cruşîn. Extracţia lichidă, care conţine 15–20% reziduu dur, se concentrează în aparatul cu vid pînă la consistenţa densă, apoi se trece în uscătorul cu vid, unde în aceleaşi condiţii se usucă deplin, după ce se macină în pulbere. Conţinutul derivaţilor antracenului trebuie să fie nu mai puţin de 6%. Remediu purgativ.

Extractum Rhei siccum – extract de revent. Se prepară prin percolare pe alcool de 30% din rizomi şi rădăcini de revent *(Rheum palmatum var. tanguticum)*. Din extracţia obţinută se antrenează alcoolul, iar rămăşiţa apoasă se concentrează în aparatul sub vid pînă la o consistenţă de extract dens, după ce se usucă complet în uscătoria cu vid. Extractul uscat se macină în pulbere. Conţinut de derivaţi ai antracenei nu mau mare de 3%. Remediu purgativ.

Extractum Glycyrrhizae siccum – extract de rădăcină de lemn-dulce. Se prepară din extractul dens fiind uscat în uscătoria sub vid la temperatura 50–60°C, după ce masa uscată se transformă în pulbere. Conţinutul acidului glicerizinic nu mai puţin de 17%. Se întrebuinţează la fel ca şi cel dens. Se prepară sirop şi elixir pectoral.

Extractum Helichrysi siccum – extract de imortelă. Extractul lichid de imortelă *(Helichrysum arenarium)* se concentrează pînă la sirop dens, se

amestecă cu zahăr lactic, magneziu oxid şi se usucă în uscătorie sub vid. La fiecare 50 p. de extract lichid se iau 33 p. de zahăr lactic şi 17 p. magneziu oxid. Căpătăm o pulbere groscioară de culoare galbenă. Cantitativ se determină numai magneziul oxid.

Se întrebuinţează în cazul colecistitei şi al hepatitei.

11.3. EXTRACTE STANDARDIZATE

Extractele standardizate sînt o grupă deosebită de extracte, în mod special destinate pentru a fi folosite la prepararea soluţiilor extractive apoase (infuzii şi decocturi). Datorită lor operaţiile de preparare, care împreună cu răcirea şi strecurarea ocupă circa 2 ore, se efectuează cu mult mai repede, deoarece se reduc la dizolvarea simplă a cantităţilor corespunzătoare de extracte în apă.

La prepararea extractelor standardizate în calitate de extragent se folosesc soluţii hidroetanolice de concentraţie mică (20–40%). Faptul se lămureşte prin necesitatea de a apropia aceste extracte după componenţa substanţelor extractive de soluţiile extractive apoase folosite în practica farmaceutică (infuzii şi decocturi).

Extracte standardizate fluide *(Extracta fluida standartisata* 1 : 2). Extractele standardizate fluide prezintă extracţii hidroalcoolice, care se deosebesc de cele fluide propriu-zise prin aceea, că ele se prepară în raportul 1 : 2. Aceasta înseamnă că 2 părţi de extract corespund la o parte de produs vegetal. Preparînd infuzia sau decoctul din extracte standardizate fluide, în loc de cantitatea de produs prescrisă în reţetă se ia o cantitate dublă (după volum) care se diluează cu o cantitate corespunzătoare de apă.

Extractele standardizate fluide se prepară prin percolare. În prezent este răspîndită pe larg modificarea prevăzută pentru întreprinderi galenice medii. Vom urma procedeul pe exemplul extractului fluid de ruscuţă de primăvară 1 : 2 (*Extractum Adonidis fluidum standartizatum* 1 : 2; fig. 102). Produsul vegetal fragmentat, în cantitate de 50 g, se încarcă egal în trei percolatoare. Percolatoarele comunică între ele prin ţevi. În măsurător (4), instalat mai sus de baterie la 1,5 m, se toarnă 200 l de etanol de 25%. Mai întîi se umectează produsul în percolatorul 1 pînă se formează "oglinda" şi se macerează timp de două ore. Apoi extractul din percolatorul 1 se trece în percolatorul 2. Peste alte două ore extracţia din percolatorul 2 se trece în percolatorul 3. Percolatorul 2 se umple cu soluţia extractivă intermediară din percolatorul 1, care tot timpul se alimentează cu extragent curat. A doua zi din percolatorul 3 se

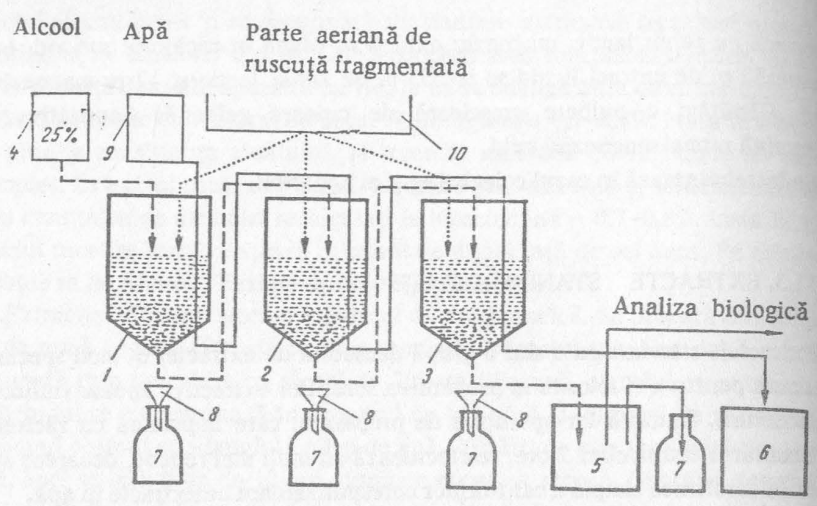


Fig. 102. Schema de producere a extractului standardizat fluid de ruscuţă de primăvară (1 : 2)

obţine prima parte de extract finit, volumul căruia este egal cu cantitatea dublă de partea aeriană de ruscuţă de primăvară aflată în percolatorul 3.

Lichidul din percolatorul 1 se trece complet în percolatorul 2 şi se exclude din baterie. Lichidul din percolatorul 2 în prealabil a fost scurs şi trecut în percolatorul 3. După macerare timp de două ore din percolatorul 3 obţinem a doua porţiune de extract.

Extractul din percolatorul 2 se scurge complet şi se trece în percolatorul 3. Apoi se scurge a treia parte de extract. Toate porţiunile se culeg în sedimentator (5) şi se lasă să sedimenteze timp de 24 ore. După standardizarea biologică (23–24 UAB în 1 ml) extractul se filtrează printr–un strat triplu de tifon, întins pe pîlnie, direct în recipientul de sticlă. Apa (pînă la 60 l) trecută consecutiv prin toate percolatoarele se scurge în sedimentator (6). După determinarea cantităţii de etanol se foloseşte din nou la prepararea aceluiaşi extract. Industria produce de asemenea şi extractul fluid de odolean cu etanol de 40% *(Extractum Valerianae fluidum standartizatum* 1 : 2).

Extracte standardizate uscate *(Extracta sicca standartisata* 1 : 1 şi 1 : 2).

Extractele standardizate uscate reprezintă extracte hidroalcoolice, care se deosebesc de extractele uscate propriu–zise prin conţinutul substanţelor active: ori sînt echivalente lor în produsul vegetal iniţial (1 : 1), ori ele sînt egale cu jumătate de cantitate (1 : 2). Deci, preparînd infuzie sau decoct din extracte uscate,în loc de cantitatea de produs prescrisă în reţetă se ia o cantitate echivalentă sau dublă (după masă) şi se dizolvă în volum corespunzător de apă. Extractele standardizate se produc analogic celor uscate. Extragerea produsului se face, de obicei, prin repercolare (în cazul rădăcinilor de nalbă mare prin macerare), iar uscarea în uscătoria sub vid cu valţuri. Substanţele de umplere (dextrina, zahărul lactic sau amestecul lor) se adaugă cînd materialul uscat se macină. Se produc următoarele extracte standardizate:

Extractum Thermopsidis siccum standartisatum 1 : 1. Extractul uscat de linte lanceolată 1 : 1. Se prepară cu etanol de 25% din partea aeriană de linte lanceolată. Alcaloizi 1%. Expectorant.

Extractum Adonidis siccum standartisatum 1 : 1. Extract uscat de ruscuţă de primăvară 1 : 1. Etanol de 20%. 46–54 UAB în 1 g. Remediu cardiotonic.

Extractum Digitalis siccum standartisatum 1 : 1. Extract uscat de digeţel 1 : 1. Etanol – 20%. 44–56 UAB în 1 g. Remediu cardiotonic.

Extractum Convallarae siccum standartisatum 1 : 2. Extract uscat de lăcrimioară 1 : 2. Etanol – 20%. 53-67 UAB în 1 g. Remediu cardiotonic.

Extractum Althaeae siccum standartisatum 1 : 1. Extract uscat de nalbă mare 1 : 1. Se macerează cu o cantitate de 10 ori mai mare de etanol de 25% timp de 10 ore la temperatura camerei prin amestecare. Extracţia se toarnă în sedimentator, după sedimentare se trece prin filtru "ciupercă" în aparatul sub vid şi se concentrează la temperatura de 50–60°C pînă la consistenţa extractului dens (aproximativ 50% de apă), care se usucă în uscătoria sub vid. Masa uscată se standardizează pînă la 24–28% de substanţe mucilaginoase.

11.3.1. *Poliextractele*

Poliextractele (extractele polifracţionate) au fost propuse pentru prima dată de G.T.Kogan. Producerea lor se bazează pe concepţia că de obicei preparatele galenice nu pot conţine toate substanţele active din produs, deoarece un singur solvent nu poate extrage substanţe de origine diferită. Dacă produsul dat va fi extras consecutiv cu duferiţi agenţi atunci din fiecare fracţie, după antrenarea extragentului,se vor obţine substanţe solide, care după controlul chimic, farmacologic şi clinic se pot amesteca. Astfel se obţine un preparat care conţine un complex de substanţe. Unind diferite fracţii sau mărind cantitativ în amestec fracţiile mai active, se pot obţine preparate mai eficiente.

La baza poliextractelor stă ideea, că substanţe balast nu există. Sînt numai complexe de substanţe însoţitoare de o compoziţie calitativă şi cantitativă

diferită, care fiind studiate pot fi utilizate la crearea preparatelor galenice cu acţiune prelungită.

11.4. METODELE GENERALE DE ANALIZĂ. CONSERVAREA ŞI STANDARDIZAREA EXTRACTELOR

Indicele calitativ principal al extractelor este cantitatea necesară de substanţe active primită de FS X sau de MF (MFT) şi determinată prin metode chimice (excepţie – extractul fluid de păducel, determinat biologic).

Calitatea unor extracte lichide se stabileşte pînă în prezent după suma substanţelor extractive. Ele se determină după mărimea reziduului uscat în urma antrenării a 5 ml de extract şi uscarea timp de trei ore la 100–105°C.

În extractele lichide totdeauna se determină conţinutul alcoolului.

În extractele dense şi uscate se determină conţinutul umidităţii (proba de 1 g, uscarea la masa constantă).

Toate extractele sînt analizate la conţinutul metalelor grele: la 1 ml (cele lichide) sau 1 g de preparat (pentru cele dense şi uscate). Metalele grele nu trebuie să depăşească limita de 0,01%.

Păstrînd extractele timp îndelungat, trebuie de urmărit ca în extractele lichide să nu se formeze precipitate, cele dense să nu se usuce, iar cele uscate să nu se umecteze. Pentru aceasta se recurge la închiderea etanşă a recipientelor. Extractele higroscopice se ambalează în recipiente mici, cu gît larg, cu volumul de pînă la 100 g.

Precipitatele care cu timpul se depun pe fund la extractele lichide se filtrează şi, dacă extractele după analiza cantitativă corespund cerinţelor stabilite de monografiile corespunzătoare, se consideră bune pentru administrare.

Extractele uscate şi dense se standardizează după conţinutul substanţelor active şi conţinutul de umiditate. Cele ce conţin substanţe puternic active, fiind standardizate,se aduc la normă după conţinutul substanţelor active sau unităţi de acţiune cu aditiv inert solubil (zahăr lactic, dextrină), sau cu un extract corespunzător ce conţine o cantitate insuficientă de substanţe active.

Exemplu: S–au obţinut 120 kg de extract de mătrăgună dens, cu conţinutul de 2,20% alcaloizi şi 80% reziduu uscat. De standardizat preparatul astfel încît conţinutul de alcaloizi să fie 1,6% şi reziduul prin evaporare 75%.

Rezolvare:

1. Cîţi alcaloizi conţin 120 kg de extract dens nestandardizat?

100 2,20

120 ..... x x = 2,64.

2. Cîte kg de extract de mătrăgună dens standard trebuie să se obţină din 2,64 kg de alcaloizi?

1,6 100

2,64 ..... x x = 165 kg.

3. Ce cantitate de reziduu prin evaporare conţin 120 kg de extract nestandard?

100 80

120 ..... x x = 96 kg.

4. Ce cantitate de reziduu prin evaporare trebuie să conţină 165 kg de extract standard?

100 75

165 ..... x x = 123,75 kg.

5. Ce cantitate de umplutură anhidră trebuie adăugată la extractul nestandard?

123,75 – 96 = 27,75 kg.

6. Cantitatea totală de umplutură 165 – 120 = 45 kg.

7. Cantitatea de apă necesară de adăugat 45 – 27,75 = 17,25 kg. Problema poate fi rezolvată şi astfel. Cantitatea totală de umplutură (x kg) pentru a obţine extract dens standard poate fi calculată prin următoarea ecuaţie:

$$x = \frac{m \cdot a}{B} - m,$$

în care m – masa extractului dens nestandard cu conţinut a% principii active; B – conţinutul principiilor active (B%) în extractul standard.

$$x = \frac{120 \cdot 2{,}20}{1{,}6} - 120 = 45 \text{ kg}.$$

Cantitatea de diluant anhidru (x_1 kg) pentru obţinerea extractului dens standard poate fi calculată prin ecuaţia:

$$x_1 = \frac{m\,(Z_0 a - Z_1 b)}{100 \cdot b},$$

în care m – masa extractului dens nestandard; Z_0 – procentul de masă al reziduului prin evaporare în extractul standard; Z_1 – procentul de masă al reziduului prin evaporare în extractul nestandard; b – procentul de masă al substanţelor active în extractul standard; a – procentul de masă al substanţelor active în extractul nestandard.

$$x_1 = \frac{120\,(75 \cdot 2{,}20 - 80 \cdot 1{,}6)}{100 \cdot 1{,}6} = 27{,}75 \text{ kg}.$$

Cantitatea de apă, necesară de adăugat la extract, dacă el s–a obţinut cu o cantitate mai mare de reziduu prin evaporare, se determină prin diferenţa $x - x_1$; $45 - 27{,}75 = 12{,}25$ kg.

În caz că s–a obţinut extract dens cu o umiditate mai mare de 25%, extractul se evaporă pînă la normă.

Capitolul 12

ULEIURI MEDICINALE EXTRACTIVE

Uleiuri medicinale *(Olea Medicata)* se numesc extractele uleioase ale principiilor active din produse vegetale. Actualmente în practica medicală se utilizează extractele uleioase din partea aeriană de pojarniţă *(Extractum Hyperici oleosum)*, fructe de măceş *(Extractum Rosae oleosum)*, seminţe de măceş *(Oleum Rosae)*, fructe de cătină *(Oleum Hyppophaeae)*.

Extragerea principiilor active se efectuează prin metoda de macerare cu ulei vegetal sau mineral încălzit la 60–70°C, cît şi prin metoda de extracţie în contracurent cu etanol de 70% sau alţi solvenţi organici.

Extractul uleios de pojarniţă se obţine prin macerare cu o cantitate de ulei vegetal sau mineral de 10 ori mai mare şi încălzirea de 3 ore la baia de apă clocotită. După aceasta uleiul se colectează, iar reziduul se stoarce sub presă. Soluţia extractivă uleioasă se filtrează şi în ea se determină conţinutul derivaţilor antracenului.

Extractul uleios de măceş (Carotolinum) se obţine din borhotul uscat ca deşeu rezultat la prepararea vitaminelor C şi P. Borhotul uscat din miezul fructelor de măceş, eliberat de seminţe, se macerează cu ulei de floarea–soarelui sau soia la temperatura de 60–70°C. Extractul obţinut se filtrează. Extracţia materiei prime poate fi efectuată şi în contracurent cu solvenţi organici (dicloretan sau metilen clorid). Extragentul se evaporă din soluţia extractivă, iar reziduul se dizolvă în ulei vegetal. În preparat se standardizează conţinutul de carotenoide (1,2 g/l). Indicele de aciditate să nu fie mai mare de 3,5. Se utilizează la tratarea ulcerelor trofice, eczeme, schimbări atrofice ale mucoaselor.

Uleiul de măceş se obţine din seminţe, extracţia cărora se face cu solvenţi organici prin metoda circulară în aparatul "Sokslet". Solventul se înlătură prin evaporare sub vid. Se determină conţinutul de $\mathcal{L}$- şi β-tocoferoli (0,4 g/l) şi carotenoide (0,5 g/l). Indicele de aciditate nu mai mare de 5,5. Se utilizează la tratarea decubitusului, ulcerelor trofice în dermatologie, dermatozelor.

Uleiul de cătină poate fi obţinut prin două metode. Prima metodă se efectuează conform regulamentului tehnologic al uzinei de vitamine din Biisk. Ca materie primă serveşte borhotul uscat – deşeu rezultat la prepararea sucului din fructele proaspete de cătină. În calitate de extragent se foloseşte uleiul de floarea–soarelui. Procesul tehnologic este alcătuit din următoarele etape: obţinerea sucului şi purificarea lui; uscarea borhotului şi a pulpei; extracţia borhotului uscat cu ulei de floarea–soarelui; prepararea uleiului de cătină şi standardizarea lui. Sucul de cătină se obţine în urma strivirii fructelor proaspete (fără a sfărîma seminţele) la concasor. Sucul obţinut se colectează, mai departe se trece la etapa de purificare, iar reziduul rămas se încarcă în saci din belting, care este supus centrifugării. Randamentul sucului constituie circa 70%. În urma purificării sucului prin sedimentare se obţine o pulpă densă, care este supusă separării de suc în separatoare. Precipitatul obţinut se adaugă la borhotul nativ care se usucă în uscătorii speciale cu bandă rulantă pînă la umiditatea reziduală de 3–7%. Extracţia borhotului uscat se efectuează prin metoda în contracurent în bateria de extractoare, dotate cu cămaşă de vapori. Borhotul uscat în saci din belting este pus în extractoarele prealabil încălzite. În primul extractor se introduce ulei de floarea–soarelui încălzit la temperatura de 60–65°C şi se macerează timp de 1,5 ore. După aceasta se încarcă cu borhot difuzorul II în care se trece uleiul din difuzorul I, iar în primul se aduce ulei proaspăt ş. a. m. d. Produsul finit se obţine din ultimul extractor, iar primul extractor este deconectat. Extractul uleios din primul extractor numit "ulei terminal" se colectează, reziduul epuizat se scoate şi se încarcă cu o nouă porţiune de borhot uscat la care se aduce ulei extractiv din ultimul difuzor, iar uleiul proaspăt se toarnă în extractorul II. Următoarea porţiune de produs finit, numit "ulei difuzional", se obţine din primul extractor ş. a. m. d. De fiecare dată cantitatea de produs finit trebuie să corespundă cantităţii de borhot uscat. Uleiurile extractive se întrunesc şi se standardizează la conţinutul de caroten şi carotenoide, care trebuie sa fie nu mai mic de 0,18%, tocoferoli – nu mai puţin de 0,11%. Indicele de aciditate (conţinutul de acizi graşi liberi) nu trebuie să fie mai mare de 14,5. Dacă uleiul de cătină nu corespunde cerinţelor la conţinutul de principii active, atunci el se aduce la standard prin cupajare cu ulei terminal. După aceasta uleiul se purifică prin filtrare.

Însă metoda descrisă de preparare se caracterizează printr–un randament de ulei de cătină numai de 80–85% şi conţinutul de caroten 78–88%. În afară

de aceasta, el nu prezintă ulei natural de fructe de cătină, ci conţine pînă la 30% ulei de floarea–soarelui.

O altă metodă mai productivă este metoda propusă de L.O. Şnaidman şi colaboratorii săi, care permite a ridica randamentul uleiului la 95% şi conţinutul carotenului – 96%. Prelucrarea fructelor de cătină este efectuată cu utilizarea de solvenţi organici (metilen clorid), iar uleiul poate fi obţinut atît din borhot uscat al miezului de fructe fără seminţe, cît şi separat din seminţe. Reproducem această schemă tehnologică care este prezentată în fig. 103.

Borhotul rezultat la obţinerea sucului din fructele proaspete de cătină, în prealabil uscat şi mărunţit, se aduce la separator (1), unde are loc separarea seminţelor de pulpă. După separare seminţele se adună în colectorul 2,iar pulpa – în colectorul 3. Mai departe, pulpa miezului de fructe se transportează în concasor (5) (vezi fig. 103 schema I) pentru măcinare în pulbere, care se acumulează în colectorul 4, apoi se aduce la aparatul de extracţie (7) conectat la refrigerentul–condensator cu colector (8) şi vaporizator (9). Extragerea se face cu o cantitate de metilen clorid de 4–5 ori mai mare la temperatura de 40°C. În vaporizator se evaporă solventul din extracţie, iar mai departe uleiul rămas în vaporizator se trece la aparatul sub vid (10) unde în mediul carbonului dioxid cu adaosul unei cantităţi mici de apă se antrenează resturile de metilen clorid. Din aparatul sub vid uleiul de cătină se scurge în colectorul 11, de unde se trece mai departe la divizare şi ambalare. Din şrotul epuizat în extractor (7) se antrenează solventul. Şrotul uscat se trece în colectorul 6, de unde mai departe este folosit la prepararea concentratului de vitamină P.

Uleiul din seminţe de cătină se obţine conform schemei II din fig. 103. Seminţele măcinate în concasor (20) se îndreaptă în colectorul 21, iar mai departe în extractorul 15 conectat la refrigerentul–condensator (13) cu colector (16) şi vaporizator (18). Extracţia se face la temperatura de 40°C cu metilen clorid, care se aduce din rezervor (12). Lichidul extractiv din extractor (15) se trece în vaporizator (18) din care se înlătură extragentul. Apoi uleiul din vaporizator se aduce la aparatul cu vid (14) pentru a evapora resturile de metilen clorid care se efectuează în prezenţa carbonului dioxid şi a unei cantităţi mici de apă. Produsul finit se trece în colectorul 17, iar de aici – la divizare şi ambalare. Şrotul din seminţe epuizat şi eliberat de solvent se trece în colectorul 19.

Uleiul de cătină este utilizat pe larg în practica medicală atît extern, cît şi intern. Extern este utilizat în tratamentul afecţiunilor radiaţiei asupra pielii şi mucoaselor, în colpite, endocervicite, eroziuni ale colului uterin; intern – la ulcer gastric şi afecţiuni ale tractului gastrointestinal.

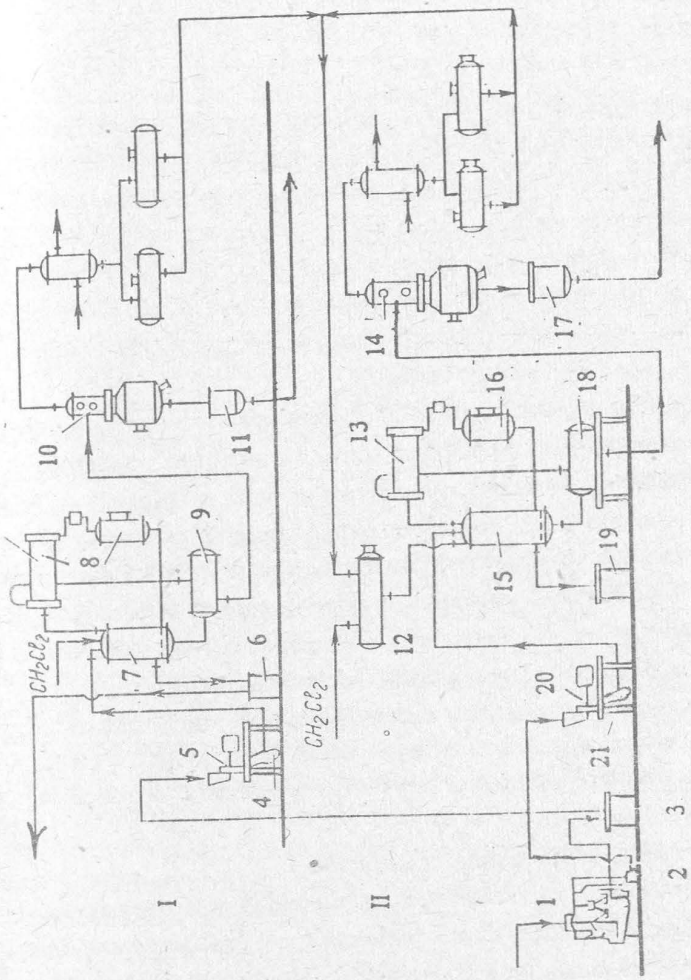


Fig. 103. Schema tehnologică de obţinere a uleiului de cătină: I – din pulpa uscată a miezului de fructe; II – din seminţe. Lămurire în text

Capitolul 13

PREPARATE EXTRACTIVE MAXIMAL PURIFICATE (neogalenice)

Preparatele extractive maximal purificate prezintă preparate fitoterapice cu conţinut de principii active ale produsului vegetal în stare nativă, maximal purificate de substanţe balast (răşini, pectine, albumine, tanide, amidon etc.).

Purificarea maximală permite a obţine preparate stabile, a înlătura acţiunea nocivă a substanţelor balast asupra organismului, a utiliza aceste preparate şi parenteral. În comparaţie cu preparatele extractive obişnuite, cele maximal purificate sînt standardizate la conţinutul de principii active care se face pe cale chimică sau biologică.

Procesul tehnologic de obţinere a acestor preparate este alcătuit din următoarele etape: extragerea principiilor active din produsul vegetal, purificarea extracţiei, standardizarea, prepararea formelor medicamentoase.

Un rol deosebit îl are selectarea extragentului care trebuie să extragă maximal principiile active scontate şi minimal cele de balast. De aceea deseori se recurge la utilizarea amestecului de solvenţi care să dizolve şi să desorbe bine principiile active. Alături de etanol şi apă, ca solvenţi se folosesc pe larg soluţiile apoase de acizi, săruri, amestec de etanol cu cloroform etc.

Este importantă şi selectarea adecvată a metodei de preparare a soluţiei extractive. Cel mai des sînt folosite metodele de extracţie în contracurent, macerare cu circularea extragentului sau cu amestecare mecanică, extracţia circulară ş. a.

Metodele de purificare a soluţiei extractive

Purificarea soluţiei extractive de substanţe balast este etapa cheie a procesului de preparare a medicamentelor extractive maximal purificate. Selectarea metodei este strict individuală şi depinde de proprietăţile fizico–chimice ale principiilor active, cantitatea şi particularităţile substanţelor balast.

Mai frecvent sînt utilizate metodele bazate pe sedimentarea fracţionată şi selectivă a principiilior active sau a substanţelor balast, extracţia în sistemul lichid-lichid, adsorbţia şi schimbul de ioni.

13.1. SEDIMENTAREA SELECTIVĂ A PRINCIPIILOR ACTIVE SAU A SUBSTANŢELOR BALAST

Sedimentarea substanţelor balast poate fi efectuată la încalzire în urma denaturării albuminelor, schimbului de solvenţi (etanol 50%<), salifierii ş. a.

Denaturarea. Aproape în toate extracţiile vegetale se află albumine. Aceste substanţe organice compuse sînt foarte sensibile la acţiunea diverşilor factori externi (încălzire, raze UV, ultrasunet etc.). Sub acţiunea acestor factori albuminele coagulează, formînd precipitate. Acest proces se numeşte denaturarea albuminelor. Procesul denaturării este ireversibil. Proprietatea dată se utilizează pentru purificarea extractelor vegetale de albumine. Dacă extractul va fi fiert, atunci albuminele denaturate cad în precipitat, care se separă prin filtrare. Prin fierbere se separă numai albuminele.

Purificarea cu etanol. Mecanismul purificării cu alcool este analogic celui de salifiere. Alcoolul se adaugă la extractele bogate în biopolimeri, şi ultimele cad în precipitat. Alcoolul este un deshidratant puternic, fiind adăugat la soluţiile apoase de biopolimeri, desprinde de la moleculele lor membrana hidratată protectoare şi astfel el însuşi se hidratează. Purificarea cu alcool este răspîndită pe larg la producerea preparatelor extractive. Efectul purificării parţiale are loc deja în procesul extracţiei produsului, dacă în calitate de extragent se foloseşte alcool de concentraţia 70% şi mai sus.

Salifierea. Salifierea se bazează pe principiul că sub acţiunea cantităţilor însemnate de soluţii saturate de electroliţi substanţele macromoleculare (albuminele, gumele, mucilagiile, pectinele) cad din extract în formă de precipitat. Aceasta are loc datorită faptului că, adăugînd soluţia de electrolit, ionii electrolitului se hidratează, deshidratînd astfel molecula biopolimerului. Dispare stratul hidrat protector al moleculei biopolimerului. Salifierea se foloseşte pe larg pentru rafinarea preparatelor vegetale de natură albuminoasă, bunăoară pepsina. Termenul "salifiere" a provenit de la procedeul sedimentării albuminelor prin adăugarea la soluţiile lor de natriu clorid. Trebuie de avut în vedere, că diferite săruri au diverse proprietăţi de salifiere, care se explică prin proprietatea de hidratare a anionilor şi a cationilor. Proprietatea de salifiere a electroliţilor, în mare măsură, depinde de anioni. Anionii după gradul lor de salifiere se aranjează în următorul rînd liotrop:

$$SO_4^{2-} > C_6H_5O_7^- > CH_3COO^- > Cl^- > NO_3^- > Br^- > I^- > NS^-.$$

Pentru cationi există de asemenea un astfel de rînd:

$Li^+ > Na^+ > K^+ > Pb^{+2} > Cs^+$.

Proprietatea cea mai mare de salifiere o are Li_2SO_4, însă, de obicei, în acest scop se folosește NaCl, deoarece e mai ieftin.

13.2. EXTRACȚIA LICHID–LICHID

Extracția lichid–lichid este larg răspîndită la purificarea preparatelor maximal purificate și la prepararea substanțelor de proveniență naturală pure. La baza extracției lichid–lichid stă trecerea substanței dintr–o soluție (lichid) în alta, nemiscibilă cu prima. Efectuînd extracția lichid–lichid, avem în funcție totdeauna două faze. Trecerea substanței dintr–o fază în cealaltă se bazează pe legea transferării maselor, solubilității și echilibrului dintre faze. La începutul procesului extracției lichid–lichid, avem un lichid cu o concentrație mai mare de substanță extractivă. Amestecîndu–l cu un alt lichid nemiscibil, are loc trecerea substanței în altă fază. Eficacitatea trecerii se determină prin coeficientul de partaj $K = \frac{\mathcal{P}_{S_1}}{\mathcal{P}_{S_2}}$, care arată raportul conținutului de substanță în ambele faze, cînd sistemul este în echilibru. Coeficientul de repartizare, în primul rînd, este funcția solubilității substanței în fiecare fază. Dacă substanța se dizolvă foarte bine în faza B, iar în faza A – mai greu, atunci o cantitate mai mare de substanță va trece în faza B. Dacă $\mathcal{P}_{S_2} > \mathcal{P}_{S_1}$, atunci $K < 1$; dacă $\mathcal{P}_{S_2} < \mathcal{P}_{S_1}$, atunci $K > 1$; dacă $\mathcal{P}_{S_1} = \mathcal{P}_{S_2}$, atunci și $K = 1$.

În procesul extracției lichid–lichid totdeauna apare un sistem triplu: faza A, faza B și substanța extractivă. Recalculul sistemelor triple este compus. El de obicei se efectuează cu ajutorul diagramelor triunghiulare (fig. 104). În această diagramă componentele sistemului triplu A, B și C sînt prezentate prin punctele, aflate la vîrful triunghiului, iar lungimea fiecărei laturi a triunghiului este egală cu 100%. Componența amestecului triplu este determinată prin punctul M, aflat în interiorul triunghiului. Punctele aflate pe laturile triunghiului exprimă componența amestecurilor binare. Componența amestecului triplu se determină prin lungimea segmentelor, duse paralel laturilor triunghiului pînă la intersecția cu ele. Astfel, punctul M caracterizează un amestec triplu, alcătuit din 35% ale componentului A, 25% ale componentului B și 40% ale componentului C.

Cu ajutorul diagramelor triunghiulare se poate determina componența amestecurilor triple, cînd are loc schimbarea în el a unui sau altui component.

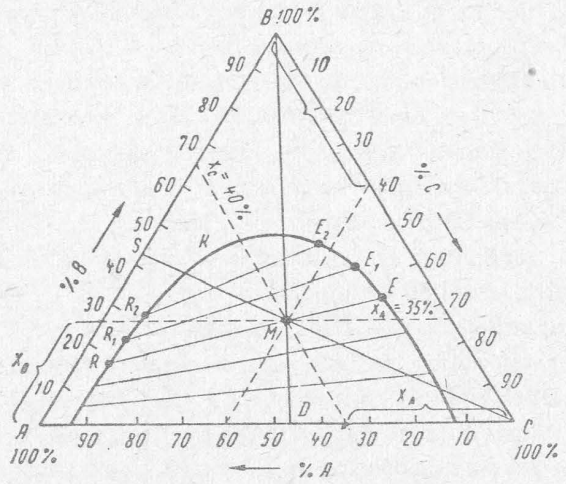


Fig. 104. Diagrama triunghiulară pentru calculul sistemului triplu. Lămurire în text

Așa, dacă în amestecul corespunzător punctului M, se va mări conținutul componentului B, apoi pe măsură ce el va crește, componența soluțiilor obținute se va oglindi pe diagramă prin punctele aflate pe dreapta MB și tot mai aproape de vîrful B al triunghiului, cu cît mai bogat va deveni amestecul cu componentul B. Dacă însă vom extrage din amestec componentul B, atunci componenței sale vor corespunde punctele aflate pe dreapta MD și cu atît mai aproape de latura AC a triunghiului, cu cît componentul B va fi mai puțin în amestec. În amestecurile tuturor componentelor, care corespund punctelor, aflate pe dreapta BD, la schimbarea conținutului componentului B, raportul cantităților celor două componente A și C va rămîne neschimbat.

Fie că vîrful A al triunghiului corespunde solventului inițial, vîrful B – substanței ce se repartizează, vîrful C – extragentului. Vom însemna prin S punctul pe latura AB a triunghiului – componența amestecului inițial binar. În procesul extracției amestecul inițial mai întîi se amestecă cu extragentul. Procesul deplasării se exprimă prin CS, totodată poziția punctului M, care corespunde componenței amestecului, depinde de raportul cantităților componentelor A și B în amestec și se determină prin proporția:

$$\frac{g_A + g_B}{g_C} = \frac{CM}{MS}.$$

În relația dată g_A, g_B, g_C – cantitățile componentelor A, B, C în amestec, iar CM și MS – lungimea segmentelor dreptei CS.

Amestecul obţinut se stratifică în două faze: în extractul E – soluţia bogată cu componentul ce se repartizează B, şi în rafinat R – care reprezintă soluţia sărăcită de componentul B, însă componenţa extractului şi a rafinatului se află în echilibru. Linia care uneşte punctele de echilibru ale compuşilor extractului şi rafinatului se numeşte coarda echilibrului.

Înclinaţia coardelor echilibrului se determină prin valoarea coeficientului de repartizare K_r astfel încît pentru procesul, prezentat în fig. 104, $K_r > 1$. Cînd $K_r < 1$, coardele echilibrului sînt înclinate în direcţia opusă, cînd $K_r = 1$, coardele vor fi paralele laturii AC a triunghiului.

Dacă conţinutul componentului B în amestec se va schimba, cantităţile echilibrate ale rafinatului şi ale extractului se vor afla la capetele altor coarde de echilibru. Astfel, adăugînd componentul B în amestecul exprimat prin M, componentele rafinatului şi ale extractului se vor deplasa spre capetele coardelor R_1E_1; R_2E_2 ş. a. m. d. Adăugînd încă o porţie nouă a componentului B, suprafaţa de respingere dintre faze dispare şi sistemul devine omogen. Astfel coarda echilibrului se transformă într-un punct K, care se numeşte critic.

Atitudinea coardelor se determină practic. Capetele coardelor se unesc prin aşa-zisa curbă bimodală. Suprafaţa mărginită de această curbă corespunde sistemelor bifazice (respinse) şi este sfera de lucru al triunghiului diagramei. Suprafaţa diagramei, aflate în afara acestei curbe, corespunde sistemului omogen şi de aceea pentru calcularea proceselor extracţiei nu e valabilă.

Extracţia lichid–lichid poate avea loc treptat şi continuu. Cea treptată poate fi deosebită ca avînd o treaptă – cînd extracţia are loc într-un singur aparat, extracţia multiplă – cînd are loc în cîteva aparate. Ultima poate fi directă şi indirectă.

Utilajul pentru extracţia lichid–lichid poate lucra pe principiul utilizării forţei de gravitaţie şi al amestecării mecanice. În aparatele ce funcţionează pe baza forţei de gravitaţie se foloseşte diferenţa greutăţilor specifice ale solvenţilor diferitelor faze. Pe principiul forţei de gravitaţie lucrează diferite coloane suprapuse, care pot fi cu discuri perforate, de tipul rafturilor, pulverizante şi de alte construcţii. Dintre aparatele cu malaxoare mecanice se utilizează coloanele cu malaxoare şi extractoarele centripete, care folosesc forţa centripetă pentru amestecarea şi separarea fazelor.

Extractoarele cu acţiune prin nebulizare prezintă o coloană goală, umplută cu unul dintre lichide – faza continuă (compactă). În fig. 105 este demonstrat un extractor, în care faza continuă este un lichid greu. Pentru a reda o suprafaţă de contact mare a fazelor un alt lichid se nebulizează printr-un disc perforat în faza continuă. La un nivel dat picăturile fazei dispersate

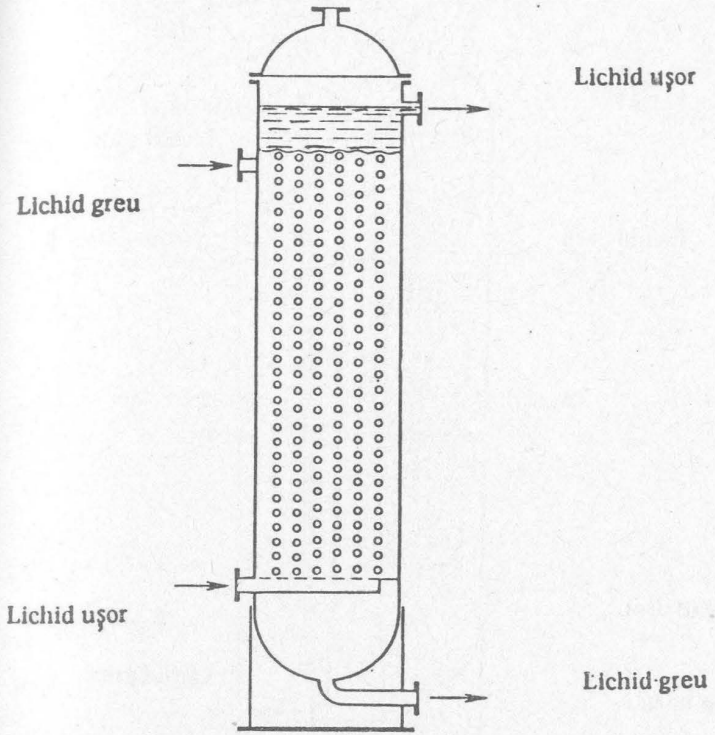


Fig. 105. Extractor prin nebulizare

coalizează şi formează un strat, separat de faza continuă prin suprafaţa de separare. Partea superioară şi cea inferioară a coloanei de extracţie este lărgită, ceea ce duce la o separare mai aptă a fazelor.

Extractorul în coloana cu talere perforate este alcătuit din coloana despărţită de talere perforate în secţii (fig. 106). Extractorul se umple cu lichid greu (faza continuă) care trece de pe un taler pe altul prin ţevi de scurgere. Faza dispersată (lichidul uşor) care se introduce în contracurent trece prin ochiurile talerelor care scindează în fire subţiri şi mai departe în picături. Picăturile sub acţiunea forţei de ridicare se mişcă în faza continuă, care apoi se întrunesc sub talerul de mai sus şi, trecînd prin ochiurile acestuia, din nou scindează în picături ş. a. m. d.

Extractorul rotor cu discuri în coloană (fig. 107) prezintă o coloană care este despărţită în secţii prin separatoare sub formă de inele fixate de pereţi.

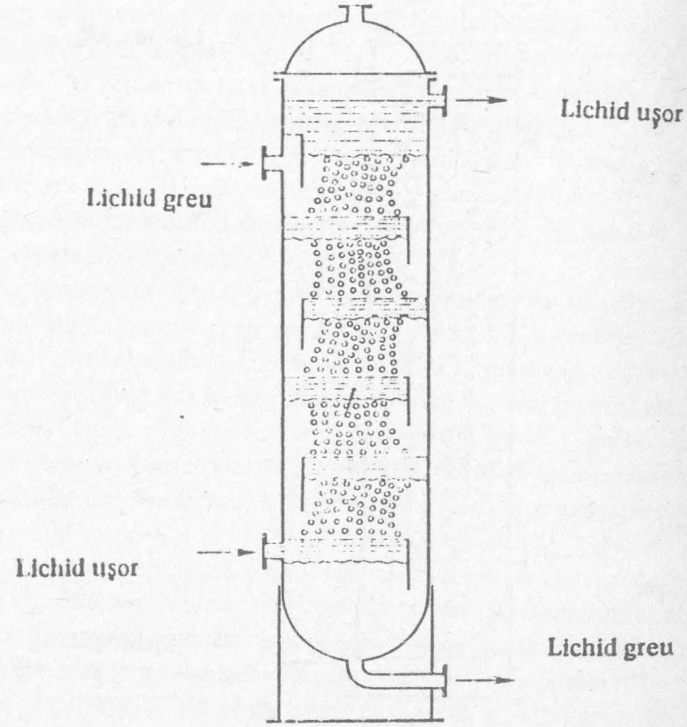


Fig. 106. Schema extractorului în coloană cu talere perforate (site)

Pe axul coloanei se roteşte un rotor pe care sînt montate discuri plate, aşezate simetric faţă de inele. Una din faze (lichid uşor) se dispersează şi se amestecă cu faza de lichid greu, care se repartizează continuu în secţiile coloanei datorită discurilor rotitoare. Separarea fazelor are loc în partea de sus şi cea de jos ale extractorului.

Extractorul cu amestecare–decantare în coloană (fig. 108) se deosebeşte de extractorul rotor cu discuri prin construcţia dispozitivului de amestecare. În locul discurilor plate pe ax sînt fixate agitatoare sub formă de palete. Astfel apar secţii de amestecare şi decantare care se repartizează succesiv. Secţiile de decantare sînt umplute cu plase sau cu ajutaje.

Extractoare centripete. Mai frecvent se întrebuinţează extractorul centripet, demonstrat în fig. 109. Corpul aparatului reprezintă o tobă cilindrică 1, care se roteşte pe un ax orizontal 2 (1 500–5 000 rot./min.). În interior toba este separată de un perete perforat în formă de serpentină 3 în canale drept-

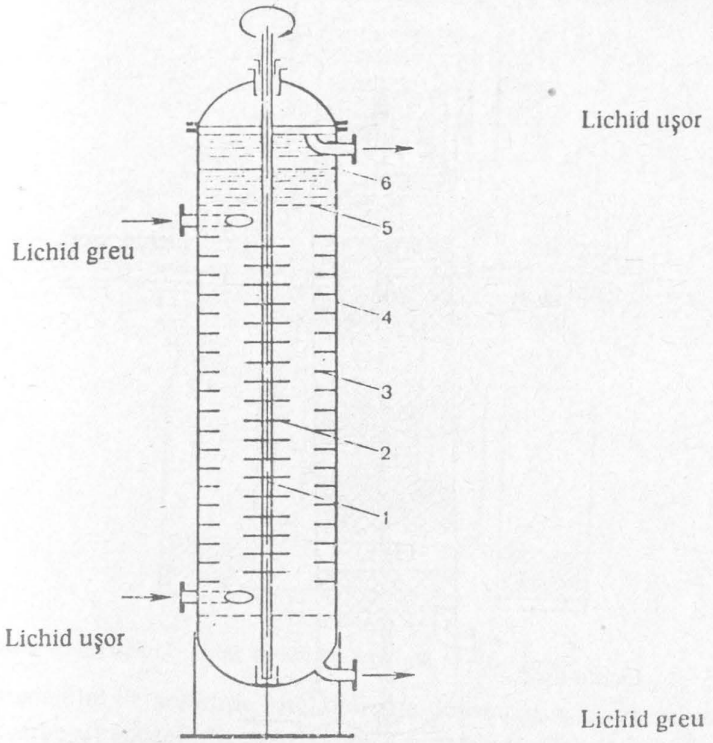


Fig. 107. Schema extractorului rotor cu discuri în coloană

unghiulare 4. Fazele lichide de contact se alimentează cu nişte pompe prin ax înzestrat cu nişte canale speciale. Lichidul greu se împinge spre periferia tobei. În tobă lichidele se mişcă în contracurent amestecîndu-se des, mai ales, trecînd prin orificiile peretelui, şi se separă sub acţiunea forţelor centripete. Rafinatul şi extractul se înlătură de asemenea prin canalele speciale ale axului. Aceste extractoare sînt foarte rentabile.

Adsorbţia este procesul de sorbţie a unui sau mai multor componente din amestecul de gaze sau soluţie de către substanţa solidă numită adsorbent.

Extractul se trece prin coloana cu adsorbent. Impurităţile macromoleculare se depun de obicei în partea superioară a coloanei pe adsorbent. Deoarece ele puternic impurifică adsorbentul, se separă încă pînă la adsorbţie cu ajutorul alcoolului concentrat sau prin alte metode de purificare. Apoi pe adsorbent se adsorb ori substanţele active, ori impurităţile; iar restul trece prin coloană cu curentul solventului. Mai departe, în caz de nevoie, substan-

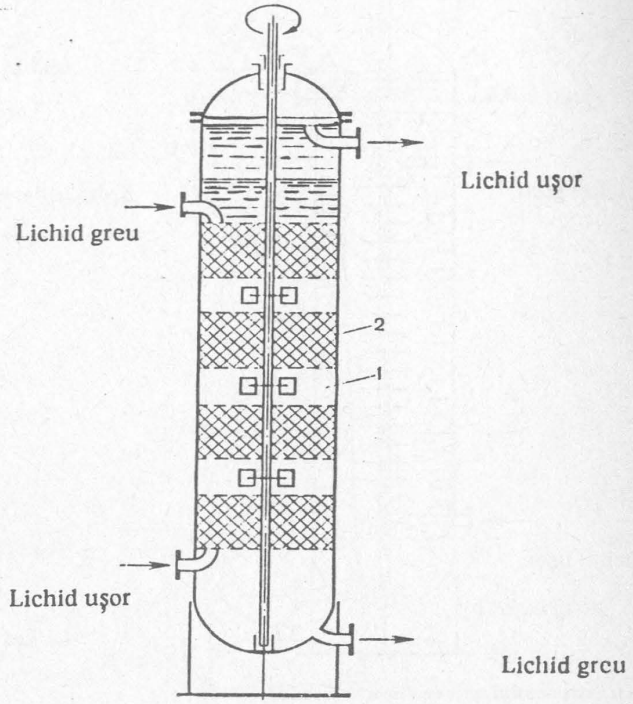


Fig. 108. Schema extractorului cu amestecare—decantare în coloană: 1 — amestecător; 2 — decantator

ţele active se desorb prin spălare cu alt solvent, obţinînd astfel soluţie de substanţe purificate.

Adsorbentul are proprietatea de adsorbţie limitată, de aceea procedeul de adsorbţie are loc pînă la saturaţia lui.

Procesul adsorbţiei este însoţit de eliminare de căldură (mai ales), de aceea scăderea temperaturii este favorabilă pentru sorbţie, iar ridicarea temperaturii – pentru procesul contrar (opus) – desorbţie.

Adsorbţia are loc ca rezultat al interacţiunii forţelor intermoleculare de atracţie în adsorbenţi nepolari şi forţele de interacţiune electrică în adsorbenţi polari. Bunăoară, adsorbţia pe cărbunele activat se lămureşte prin forţele intermoleculare, iar pe silicagel – mai mult se referă la atracţia electrică. De obicei, substanţa se adsoarbe pe adsorbent într–un strat subţire monomolecular şi e natural, cantitatea ei depinde de suprafaţa adsorbentului. Forţa mo-

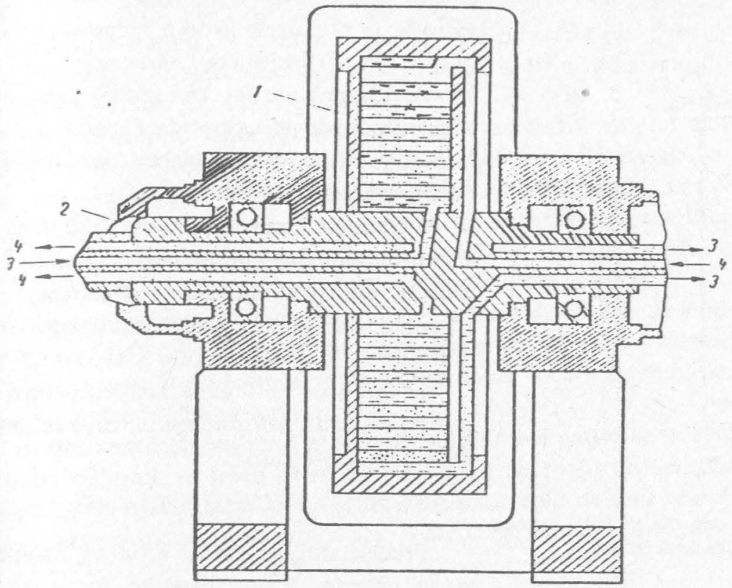


Fig. 109. Extractor centripet: 1 — tobă; 2 — ax; 3 — lichid greu; 4 — lichid uşor

trice a procesului de adsorbţie este diferenţa dintre concentraţia substanţei ce se adsoarbe şi concentraţia sa în soluţie. Cu cît e mai mare concentraţia, cu atît mai activ are loc procesul de adsorbţie.

Cantitatea de substanţă adsorbită se află din ecuaţia de transfer al maselor:

$$dm_S = -B(P_{S_1} - P_{S_2})\, d\,s\, d\,\tau,$$

unde B – coeficientul de transfer al maselor de adsorbţie; $(P_{S_1} - P_{S_2})$ – forţa motrice (diferenţa de concentraţii); ds – suprafaţa, m^2 ; τ – timpul, s ; dm_S – masa de substanţă transferată.

Adsorbenţii. În calitate de adsorbenţi pot fi substanţele fine disperse cu suprafeţe externe (neporoase) sau interne (poroase), pe care are loc adsorbţia substanţelor din gaze sau solvenţi. Adsorbenţii se împart în două grupe: a) neporoşi, de exemplu, funinginea, pulberea fin triturată, de tipul argilei; b) poroşi, de exemplu,silicagelul, cărbunele activat, unele argile, pămîntul de infuzorii (pămînţel).

Dintre adsorbenţi o răspîndire largă are cărbunele activat. El este obţinut, de obicei, din cărbunele de lemn prin activare la 800–1000°C. Astfel

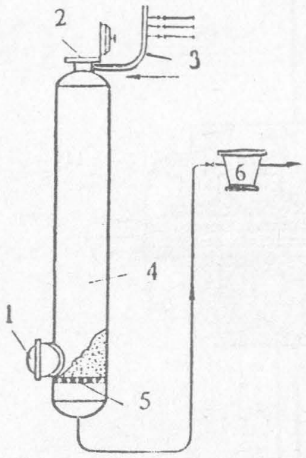


Fig. 110. Adsorber cu acţiune periodică. Lămurire în text

răşinile şi produsele arderii incomplete, care se aflau în porii iniţiali ai cărbunelui, ard sau se volatilizează parţial, ca rezultat formîndu-se o mulţime de pori. Suprafaţa specifică a cărbunelui activat atinge 1000 m^2, iar diametrul microporilor de la 3 nm în sus.

Cărbunele este adsorbent hidrofob, de aceea aproape că nu adsoarbe apa. El este utilizat pentru rafinarea extractelor, uşor adsoarbe pe suprafaţa lui substanţe puţin hidrofile de tipul pigmenţilor ş. a.

În afară de cărbunele activat, pentru adsorbţie se utilizează silicagelul, care se obţine din silicat de natriu:

$$Na_2SiO_3 + 2\,HCl \rightarrow 2\,NaCl + SiO_2 + H_2O.$$

Precipitatul de siliciu oxid se triturează şi se căleşte. Prin călire se formează un număr mare de pori. Deoarece silicagelul este hidrofil, rareori este utilizat pentru sorbţia din soluţii apoase; el adsoarbe moleculele de apă şi de aceea se foloseşte la adsorbţia din solvenţii hidrofobi – cloroform, eter, pe care silicagelul nu-i adsoarbe. Se utilizează pe larg de asemenea şi aluminiul oxid care se obţine din sărurile de aluminiu prelucrate cu alcaline.

În unele cazuri se folosesc diferite argile (de exemplu, bentonita).

Aparate pentru adsorbţie. Se deosebesc adsorberi cu acţiune continuă şi periodică.

Adsorberul cel mai simplu cu acţiune periodică este coloana cu adsorbent (fig. 110). Acest adsorber reprezintă un cilindru vertical (3) cu înălţimea de 6–10 m şi diametrul 0,6–1,2 m. Adsorberul se încarcă în coloană prin gura de umplere (2) cu capac. Pentru descărcare este o gură de acces (1). Cărbunele se toarnă pe grătar (5), pe care este instalată sita metalică şi materialul filtrant. Soluţia ce se filtrează se alimentează prin ţeavă (3), la care sînt unite ştuţuri cu robinet. Prin aceste ştuţuri se alimentează soluţii de diferite culori. Pe măsură ce suprafaţa cărbunelui se colorează, în coloană se alimentează soluţii colorate mai intens. Aceasta permite de utilizat mai deplin proprietatea de adsorbţie a cărbunelui. Soluţia decolorată, prin ţeavă se îndreaptă în filtrul de control din ţesut (6), în care se separă particulele de cărbune antrenate. Productivitatea unui astfel de adsorber este de 2–4 l/min. la 1 t de cărbune.

Adsorberul simplu cu acţiune continuă este o baterie din cîteva coloane. Soluţia trece prin primul adsorber, se rafinează de impurităţi sau, invers, cedează adsorbentului substanţele active.

Cum numai prin coloană începe a trece extractul colorat sau cel cu substanţe colorate, se cuplează altă coloană. Extractul clar se sedimentează, iar în prima coloană ori se schimbă adsorbentul, ori el se spală şi se desoarbe.

În ultimul timp pentru adsorbţie se utilizează aparate, care lucrează pe principiul patului fluidizat. Adsorbţia în astfel de aparate se efectuează în stare de "fierbere" sub acţiunea soluţiei alimentate din interior.

Schimbul de ioni. Schimbul de ioni se bazează pe reacţia de schimb a ionilor sorbentului solid şi a substanţei dizolvate în solvent. Cunoaştem două tipuri de sorbenţi cu schimbători de ioni: anionit – care schimbă anionii, şi cationit – care schimbă cationii.

Trecînd extracţia vegetală prin ionit, substanţele active se pot adsorbi pe ionit, iar balastul va trece liber prin el. Apoi se spală cu soluţii acide şi alcaline substanţele active de pe ionit. Prin schimbare de ioni se pot purifica acizi şi baze organice şi anorganice. La fel are loc şi demineralizarea apei.

13.3. EXEMPLE DE PREPARATE EXTRACTIVE MAXIMAL PURIFICATE

Multe preparate maximal purificate în prezent sînt oficinale şi sînt incluse în farmacopeea de stat. În afară de ele industria produce un şir de preparate noi care sînt descrise de MFT. Majoritatea preparatelor maximal purificate se produc din produse vegetale ce conţin heterozide cardiotonice (ruscuţa de primăvară, lăcrămioara, degeţelul). Unele preparate maximal purificate se obţin şi din produse vegetale cu conţinut de alcaloizi, flavonoide, poliholozide şi alte principii active.

Preparatele din ruscuţa de primăvară (Adonis vernalis). Adonizida (Adonisidum). Acest preparat a fost propus de F.D.Ziliberg. Extracţia se face în aparatul de tipul Sokslet. În calitate de extragent se foloseşte amestecul, alcătuit din 95 de părţi volum cloroform şi 5 părţi volum etanol (96%). Cînd produsul este epuizat, extractul obţinut se evaporă în cazan cu manta pînă la un volum aproximativ celui de produs, se adaugă apă cantitate egală produsului vegetal şi se continuă evaporarea solvenţilor volatili sub vid. Soluţia apoasă de heterozide se trece în sedimentator, se lasă pentru sedimentarea impurităţilor după ce se decantează, se filtrează, trecînd-o printr-un strat de aluminiu oxid cu grosimea de circa 1–1,5 cm.

Extractul purificat astfel poate fi administrat nu numai intern, dar şi în formă de injecţii. Pentru aceasta preparatul se standardizează la o acţiune de 23–27 UAB sau 2,7–3,5 UAP în 1 ml. Înfiolarea – cîte 1 ml la care se adaugă în calitate de conservant 0,5% cloretonă.

Adonizida conţine heterozide cardiotonice, printre care principala este adonitoxina, care hidrolizează în adonitoxigenină şi l–ramnoză. Conţine de asemenea cimarina şi K–strofantina. Lista B.Remediu cardiotonic.

Adonizida concentrată (lista A) cu activitatea de 85–100 UAB la 1 ml şi conţinutul de etanol nu mai puţin de 20% se utilizează ca produs semifinit la prepararea medicamentului cardiovalen. Componenţa medicamentului: suc de mixandră – 17,2 ml; adonozidă concentrată – 30,0 ml; tinctură din rizomi şi rădăcini proaspeţi de odolean – 48,6 ml; extract fluid de crateg – 2,2 ml; camforă – 0,4 g; natriu bromid – 2,0 g; etanol 95% – 1,6 ml; clorbutanolhidrat – 0,25 g.

Adonizida uscată – preparat propus de N.A.Bugrim şi D.G.Kolesnikov. Se obţine din adonizidă concentrată în urma purificării suplimentare. Suma heterozidelor cardiotonice se extrage din soluţia apoasă cu amestec cloroform-etanol (2 : 1). Extractul obţinut se evaporă, reziduul se dizolvă în etanol 20% şi soluţia rezultată se trece prin coloana de aluminiu oxid, calificarea "pentru cromatografie". Coloana se spală cu etanol de 20% pînă la epuizare. Soluţiile se întrunesc şi heterozidele cardiotonice se extrag cu extragent constituit din cloroform-etanol (2 : 1). Soluţia obţinută se deshidratează cu natriu sulfat, care apoi se evaporă pînă la sec şi se dizolvă în etanol de 95%. Din soluţia etanolică rezultată heterozidele se precipită cu eter. Precipitatul se înlătură şi se usucă. Se obţine o pulbere amorfă de culoare galbenă, cu gust amar, nehigroscopică, stabilă la păstrare în condiţii obişnuite. Din 2 kg de adonizidă concentrată (85 UAB în 1,0 g) se obţin 8,1–8,5 g de adonizidă uscată.

Activitatea biologică a adonizidei uscate este de 14 000–20 000 UAB la 1,0 g. Se foloseşte la prepararea comprimatelor cu conţinut de 0,00075 g adonizidă. Activitatea biologică a unui comprimat este de 10–15 UAB.

Preparatele din degeţel. În practica medicală se utilizează preparatele maximal purificate obţinute din diferite specii de degeţel (Digitalis lanata, Digitalis purpurea şi Digitalis ferruginea).

Lantozida (Lantosidum) se obţine din frunze de degeţel lînos *(Digitalis lanata Ehrh.).*

Frunzele de degeţel fragmentate se împart în două extractoare, unde se face extragerea consecutivă a principiilor active cu etanol de 24%.

În primul extractor se toarnă etanol 24% în cantitate de 8 ori mai mare decît cantitatea de produs vegetal şi se macerează 16–20 ore. Pentru a grăbi

procesul de difuziune extragentul se circulă de 2–3 ori. Extractul rezultat se trece în sedimentator pentru precipitarea substanţelor balast. În primul extractor se toarnă aceeaşi cantitate de etanol de 24% şi se macerează încă 16–24 ore, apoi se scurge şi se foloseşte în calitate de extragent pentru produsul vegetal din extractorul II. Peste 16–20 ore extractul din extractorul doi se scurge în sedimentator pentru sedimentarea substanţelor balast.

În extractorul II se toarnă etanol de 24% şi se macerează 16–20 ore, care apoi se scurge şi se foloseşte pentru macerarea unei noi porţiuni de produs vegetal.

În primul extractor din produsul vegetal epuizat de principii active se recuperează etanolul, reziduul se înlătură şi se încarcă cu o nouă porţiune de produs vegetal, care se macerează cu soluţia extractivă rezultată din extractorul doi ş. a. m. d.

Extractele etanol apoase sînt supuse purificării de substanţe balast cu soluţie apoasă 40% de plumb acetat. În rezultat se formează un precipitat care se lasă pentru sedimentare deplină timp de 18–20 ore. Soluţia transparentă se decantează, iar restul se separă de precipitat prin filtrare. Soluţiile întrunite se tratează cu soluţie 25% de natriu sulfat pentru precipitarea ionilor de plumb.

Heterozidele se extrag din soluţia etanol apoasă cu solvent organic. Pentru aceasta se foloseşte amestecul de metilen clorid şi etanol (3 : 1). La 10 părţi de soluţie extractivă se foloseşte o parte de amestec, care se trece în aparatul cu malaxor unde se agită timp de 30 de minute, apoi încă 30 de minute se lasă pentru separarea stratului. Stratul inferior de metilen clorid cu conţinutul de heterozide dizolvate se colectează.

Operaţia de extragere cu amestec de metilen clorid şi etanol (3 : 1) se efectuează de trei ori. Extractele cu conţinut de heterozide se întrunesc şi se deshidratează cu natriu sulfat arid din care apoi sub vid, la temperatura de 37–40°C, se înlătură solventul. După înlăturarea completă a metilenului clorid heterozidele obţinute se dizolvă în etanol 96% şi se determină activitatea lor biologică. Conform rezultatelor primite, se adaugă etanol şi apă în aşa raport ca activitatea biologică finală să fie 10–12 UAB la 1 ml, iar conţinutul etanolului – 68–70%. Soluţia standardizată se trece prin filtrul-presă dotat cu plăci sterilizatoare. Tehnologia a fost elaborată în Institutul de Cercetări a Plantelor Medicinale din or.Moscova.

Lantozida se eliberează în flacoane picurătoare a cîte 15 ml. Păstrarea: lista B. Se utilizează mai frecvent la medicaţia insuficienţei cronice a circuitului sanguin.

Com. 178

Cordigitul (Cordigitum) se obţine din frunze de degeţel-roşu *(Digitalis purpurea).* Tehnologia a fost propusă de Institutul Ştiinţific Chimico–Farmaceutic din or.Harkov.

Conform acestei tehnologii, frunzele fragmentate de degeţel-roşu se trec în extractor unde se toarnă o cantitate de 8 ori mai mare de soluţie 2,5% de plumb acetat şi se macerează 12–14 ore. Astfel în extractul apos trec heterozidele, iar substanţele balast sînt precipitate de plumbul acetat chiar direct în celulele produsului vegetal. Extractul se scurge în colector, iar produsul se spală cu apă pînă obţinem în total 10 părţi volum soluţie extractivă faţă de cantitatea de produs vegetal. Surplusul de plumb acetat este precipitat cu soluţie saturată de natriu sulfat după o neutralizare prealabilă a soluţiei extractive cu natriu hidrocarbonat arid. Extragerea heterozidelor din soluţia apoasă se face prin metoda "lichid-lichid" în extractoare în coloană cu talere perforate. Aceste extractoare pot fi unite într-o baterie, unde lichidul apos trece consecutiv din extractor în extractor. În calitate de extragent se foloseşte etanul diclorid lichid mai greu în care heterozidele se dizolvă mai bine. Trecerea lichidului apos prin etan diclorid se face pînă la epuizarea lui şi trecerea completă a heterozidelor în etan diclorid. Extractul heterozidic se separă de cel apos prin decantare, apoi se deshidratează cu natriu sulfat calcinat. Mai departe extractul se trece în aparatul sub vid unde la 40–45°C se antrenează etanul diclorid. Reziduul se trece pe filtru, unde se spală de cîteva ori cu etan diclorid. Pentru separarea răşinilor extractul dens de etan diclorid se spală de cîteva ori cu soluţie de 10% de natriu hidrocarbonat, care apoi se deshidratează cu natriu sulfat calcinat. După separarea şi spălarea precipitatului pe filtru cu etan diclorid filtratul se toarnă în şuviţe subţiri într-un vas cu eter dotat cu malaxor.

Cordigitul tehnic căzut în precipitat sub formă de suspensie se strînge pe filtru, unde se spală cu benzină, apoi se usucă pe plăci de sticlă în dulapul de uscare la 20–25°C. Deoarece precipitatul uscat este foarte higroscopic, el se culege imediat în borcane de sticlă.

Cordigitul tehnic este o pulbere de culoare gălbuie sau cafenie-deschis. Pentru a obţine un preparat pur pulberea se dizolvă în apă în raport de 1 : 1000. Astfel o parte de balast rămîne în formă de suspensie şi este separat prin filtrare. Pentru aceasta extractul apos de cîteva ori se extrage cu cloroform, transferînd cantitativ cordigitul în soluţia de cloroform. Extractele cloroformice se întrunesc şi se filtrează. Din filtrat se antrenează cloroformul la 35–40°C. Reziduul cloroformic dens se spală cu o soluţie 10% de natriu hidrocarbonat (separarea răşinilor), după ce se deshidratează cu natriu sulfat calcinat. După filtrare cordigitul se separă din cloroform cu eter (benzen). Cordigitul pur căzut în precipitat se trece pe filtru, se spală cu eter şi se usucă la 30–35°C. Cordigitul uscat se conservează în borcane închise etanş. Se produce sub formă de comprimate cîte 0,0008 g ce corespund la 0,1 g frunze de degeţel-roşu.

Digalen-neo (Digalen-neo). Se obţine din frunze de degeţel-ruginos *(Digitalis ferruginea L.)* şi prezintă un extract alcoolic, care conţine o sumă de heterozide ale acestei specii de degeţel. Corespunzător gradului de purificare deosebim: 1) digalen-neo pentru uz subcutanat şi intramuscular, livrat în fiole şi conservat cu 30% glicerol; 2) digalen-neo pentru uz intern, livrat în recipiente conservat cu 30% glicerol şi 0,3% cloretonă.

Frunzele fragmentate se extrag cu 80% etanol. Din soluţia extractivă obţinută în aparatul cu vid se antrenează alcoolul (la temperatura de circa 60°C) pînă se obţine un reziduu dens. Apoi în aparat se absoarbe apa în cantitate de aproape 75% de la masa frunzelor şi continuă antrenarea pînă la înlăturarea totală a etanolului. Restul se transferă cantitativ în sedimentator, se diluează cu apă şi lichidul se lasă pentru sedimentarea substanţelor balast. Pentru înlăturarea deplină a clorofilei, substanţelor tanante şi altor substanţe balast, la lichidul separat de precipitat se adaugă un surplus de plumb acetat bazic, amestecul se agită şi se lasă pentru sedimentare timp de 24 ore. Lichidul decantat se scurge într-un cazan emailat cu manta, precipitatul se trece pe filtru Nutsche şi se spală de cîteva ori cu apă, culegînd apele în acelaşi cazan. Apoi la lichidul încălzit la 60–70°C se adaugă o cantitate anumită de soluţie apoasă de natriu difosfat pentru precipitarea surplusului de ioni de plumb. Lichidul sedimentat (timp de 24 ore) şi străveziu se varsă de pe precipitat, se transferă la aparatul cu vid şi se concentrează la temperatura de 60–65°C pînă la un reziduu dens. La precipitatul obţinut se adaugă etanol pînă se capătă un amestec cu un conţinut de 70% de etanol, după aceea el se agită cu eter 30 de minute. Astfel heterozidele trec în stratul eteroetanolic care se separă de cel apos, iar agitarea cu eter continuă încă cîteva ore pînă la extragerea deplină a heterozidelor. Din extractul eteroetanolic obţinut se antrenează eterul, apoi sub vid la temperatura de 40–60°C – etanolul. Astfel, obţinem un extract concentrat valabil pentru uz intern. După controlul biologic el se diluează cu apă şi glicerol astfel, încît în 1 ml de preparat să fie 6 UAP şi 30% glicerol. Totodată în calitate de conservant se adaugă 0,3% cloretonă şi după sedimentare şi filtrare preparatul final se dozează cîte 15 ml în recipiente de sticlă oranj; 1 ml de preparat corespunde 0,1 g frunze de degeţel-ruginos.

Pentru a obţine preparatul injectabil, extractul concentrat obţinut se prelucrează din nou cu amestec de etanol şi eter (cum a fost descris mai sus).

Apoi se standardizează biologic soluţia apoasă, care se diluează cu apă şi glicerol, astfel încît un mililitru de preparat să conţină 3 UAP (30% glicerol). Preparatul obţinut se filtrează şi se înfiolează cîte 1 ml. Se utilizează la afecţiunile cardiovasculare.

Preparatul din lăcrămioară. Corgliconul (Corgliconum). Preparatul prezintă suma heterozidelor din frunze de lăcrămioară *(Convallaria majalis)* purificate de balast. Este o pulbere gălbuie, amorfă, fără miros, cu gust amar, uşor solubilă în alcool, greu solubilă în apă. Preparatul a fost propus de Institutul Ştiinţific Chimico-Farmaceutic din Harkov. Se obţine din partea aeriană de lăcrămioară prin extragere cu etanol de 80% în baterie alcătuită din 3 extractoare, ce funcţionează pe principiul contracurentului. În primul extractor se încarcă 45 kg de parte aeriană, 3,6 kg de calciu carbonat, 0,3 calciu clorid, se toarnă 250 l de etanol de 80% şi se extrage 8–10 ore. Apoi masa din primul extractor se trece în al doilea continuînd alimentarea cu extragent pur în primul. După ce s-au pus în lucru toate extractoarele, se începe colectarea extractului cu o viteză de 20 l/oră. Extractul etanolic se trece în aparatul de evaporare cu vid şi etanolul se antrenează complet la temperatura de 50–60°C. La extractul dens obţinut se adaugă prin amestecare soluţie de 10 g alauni în 50 ml de apă purificată şi se lasă pentru sedimentare timp de 3–5 ore. Soluţia sedimentată se filtrează de răşini şi se trece la coloana de adsorbţie. Răşina se spală pînă se extrag din ea complet heterozidele cu soluţie de natriu clorid. Apele de spălare obţinute se filtrează şi de asemenea se trec la coloana de adsorbţie cu conţinut de 18 kg de aluminiu oxid. Mai întîi prin coloană se trece extractul apos al heterozidelor, apoi apele de spălare şi 40 l de apă purificată obţinută prin demineralizare.

Extractul apos trecut prin coloană trebuie sa fie lipsit de substanţele tanante. Se verifică pH-ul extractelor apoase pure (6,0–7,0). La extractul apos se adaugă 20 l de cloroform şi se amestecă 15–20 min. Operaţia de purificare se repetă de 2 ori (pînă cloroformul devine transparent). Mai departe la extractul apos se toarnă 20 l de amestec de cloroform şi etanol în raport de 3 : 1, se adaugă 3 kg amoniu sulfat şi se amestecă 15–20 min. Extractul etanolcloroformic obţinut se deshidratează prin adaosul a 8 kg de natriu sulfat sicat, se amestecă 15–20 min. şi se sedimentează. Extractul etanolcloroformic se evaporă la temperatura de 70–80°C. La restul obţinut în cantitate de 6 l se adaugă 0,5 kg de natriu sulfat sicat şi 0,1 kg cărbune activat, se lasă 2 ore, apoi se filtrează. Restul purificat şi deshidratat se evaporă la baia de apă clocotită la o temperatură nu mai joasă de 80–90°C pînă la reziduul uscat, care se dizolvă în 3 l de apă purificată şi se trece prin coloana de adsorbţie cu aluminiu oxid. Soluţia apoasă de heterozide purificată se extrage cu amestec etanolcloroformic (4 : 1), se deshidratează cu natriu sulfat, se antrenează solvenţii organici pe baia de apă sub vid pînă la 1 l de rest. Apoi la el se toarnă eter, se amestecă repede şi eterul se scurge. Restul se dizolvă în 1,3 kg de acetonă, se adaugă cărbune activat şi se filtrează. Filtratul se evaporă pînă la o cantitate de extract dens şi extractul obţinut se amestecă cu eter anhidru, se filtrează, pe filtru rămîne pulberea de corglicon, care se usucă la aer. Randamentul – 100 g de corglicon. Se foloseşte în formă de soluţie apoasă de 0,06%, conservată cu clorbutanolhidrat (0,4%).

Se livrează în fiole de 1 ml (11–16 UAB). Se administrează intravenos cu soluţie de glucoză 20% la insuficienţă cardiacă acută.

Preparat din rauvolfia. Raunatin (Raunatinum). Preparatul extractiv conţine suma alcaloizilor din rauvolfia (rezerpină, serpentină, aimalin). În calitate de materie primă servesc rădăcinile de rauvolfia *(Rauwolfia serpentina Benth.)*, care conţin circa 5% suma de alcaloizi.

Tehnologia preparatului a fost propusă de Institutul Ştiinţific Chimico-Farmaceutic din or.Harkov. Conform acestei tehnologii, alcaloizii sînt extraşi cu soluţie 5% acid acetic prin metoda de macerare în contracurent în bateria alcătuită din 4 extractoare. În primul extractor din produsul vegetal trec în soluţia extractivă circa 50% alcaloizi. Suma alcaloizilor în extract alcătuieşte circa 0,6%, care se separă mai departe prin metoda lichid-lichid. Pentru aceasta soluţia extractivă se alcalinizează cu soluţie 25% amoniac pînă la valoarea pH 8,0–8,5. În rezultat alcaloizii trec în forma de bază care se extrag mai departe cu metilen clorid sau cloroform. Soluţia de alcaloizi în solvent organic se evaporă pînă la obţinerea unui reziduu concentrat (nr. 1).

Soluţiile extractive din extractoarele 2,3 şi 4 conţin o cantitate mai mică de alcaloizi, circa 0,17% şi de aceea alcaloizii se separă prin metoda schimbului de ioni prin intermediul cationitului KU–1.

Adsorbţia alcaloizilor se face în baterii alcătuite din 4 adsorbere care lucrează în contracurent.

Desorbţia alcaloizilor de pe cationit se face în aparate de desorbţie în condiţii statice la temperatura de 40°C cu amestec de cloroform-etanol (1 : 1), saturat cu amoniac pînă la valoarea pH 7,5–8,0. Eluatele cloroformetanolice se evaporă pînă la reziduu concentrat (nr. 2)

Ambele reziduuri se întrunesc şi alcaloizii se extrag prin metoda lichid-lichid cu soluţie 5% acid acetic. Soluţia apoasă a sărurilor de alcaloizi se alcalinizează cu soluţie 25% amoniac pînă la valoarea pH 10,0. Alcaloizii bază se extrag cu cloroform.

Extractul cloroformic se deshidratează cu natriu sulfat arid şi se evaporă pînă la reziduu în cantitate egală cu 1/10 parte din cantitatea produsului vegetal.

Pentru a sedimenta alcaloizii concentratul cloroformic se toarnă la amestecarea continuă în benzen sau eter. Precipitatul se filtrează, se spală cu eter şi se usucă la aer pînă la înlăturarea solventului, iar apoi în uscătoria cu vid la t° nu mai mare de 40°C.

Preparatul Raunatin prezintă o pulbere de culoare galbenă pînă la cafeniu, cu gust amar, puţin solubilă în apă, solubilă în etanol, cloroform. Se păstrează conform listei B. Se foloseşte ca remediu hipotensiv sub formă de comprimate de 0,002 g, acoperite cu film.

Preparat din pătlagină (Plantaglucidum). Preparatul se obţine din extractul apos de frunze de pătlagină *(Plantago maior)* şi reprezintă un amestec de poliglucide. În patru extractoare, înzestrate cu serpentină şi manta, se încarcă cîte 25 kg de frunze de pătlagină, se toarna 250–270 l de apă, încălzită pînă la 90–95°C, se fierbe 20–25 min., apoi se macerează timp de 3–4 ore. Extractul apos obţinut se filtrează şi se trece la aparatul pelicular sub vid cu acţiune continuă pentru a fi concentrat sub vid la $80 \cdot 10^4 - 93 \cdot 10^4$ N/m^2 (600 – 700 mm Hg) la temperatura 65–70°C.

Precipitarea plantaglucidului din extractul concentrat se face în reactor la temperatura de 65°C, unde din măsurător se toarnă o cantitate triplă de etanol de 95%. Etanolul se adaugă timp de 30 minute, amestecînd continuu conţinutul, după aceasta plantaglucidul obţinut se sedimentează timp de 3–4 ore. Lichidul de deasupra precipitatului se absoarbe cu ajutorul vidului în colector. Randamentul preparatului este de 7–8% faţă de produsul vegetal.

Plantaglucidul obţinut în formă de suspensie se filtrează prin filtrul Nutsche, se spală cu etanol şi se usucă în dulapul de uscare sub vid la temperatura de 50–60°C.

Plantaglucidul reprezintă o pulbere de culoare gri, cu gust amar, solubilă în apă cu formarea de mucilagii. Se livrează sub formă de granule în flacoane a cîte 50,0 g. Se utilizează la tratarea bolnavilor cu gastrită hipoacidă, ulcer stomacal şi duodenal.

Preparat din cornul-secării. Ergotal (Ergotalum). Preparatul reprezintă suma alcaloizilor fosfaţi din cornul-secării *(Secale cornutum)*, care conţine 7 perechi de alcaloizi stereoizomeri. Fiecărui l-izomer care este biologic activ îi corespunde un d-izomer practic inactiv. Şase perechi de alcaloizi cum ar fi: ergotamin-ergotaminin; ergozin-ergozinin; ergocarmin-ergocarminin; ergocriptin-ergocriptinin; ergostin-ergostinin; ergocristin-ergocristinin – reprezintă grupul insolubil în apă şi numai perechea ergometrin-ergometrinin este uşor solubilă în apă. Alcaloizii cornului-secării sînt compuşi instabili şi foarte sensibili la acţiunea luminii, aerului şi temperaturii, uşor pot trece dintr-o formă în

alta, se descompun formînd compuşi complecşi. De aceea operaţiile tehnologice de extragere a alcaloizilor se efectuează la temperaturi joase şi în mediul carbonului dioxid. Actualmente pentru prepararea ergotalului în calitate de materie primă se utilizează cornul-secării crescut în condiţii artificiale, care se deosebeşte de cel crescut spontan prin componenţa alcaloizilor, solubilităţii lor şi alte proprietăţi. Procesul tehnologic de obţinere a ergotalului din acest produs vegetal a fost elaborat în Institutul Ştiinţific Chimico-Farmaceutic din or.Harkov. Procedeul se efectuează conform următoarei scheme: extragerea alcaloizilor din cornul-secării cu acid clorhidric la valoarea pH 1,7–1,9 şi la temperatura de 10°C; adsorbţia alcaloizilor din extractul apos acid pe sorbenţi (diatomit, compuşi de siliciu) în prezenţa soluţiei 10% de natriu clorid; desorbţia alcaloizilor de pe diatomit cu metilen clorid sau cloroform în mediu alcalin şi evaporarea solventului pînă la un volum mic; amestecarea eluatelor cu aluminiu oxid calitate "pentru cromatografie" şi uscarea acestui amestec, eluarea alcaloizilor de pe aluminiu oxid cu amestec de benzol şi cloroform (1 : 1) şi evaporarea eluatului pînă la sec; dizolvarea reziduului în acetonă şi precipitarea ergotalului cu soluţie etanolică de acid fosforic. Randamentul sumei de alcaloizi alcătuieşte nu mai puţin de 80%. Ergotalul prezintă o pulbere albă sau gri. Se livrează în comprimate a cîte 0,0005 şi 0,001 g şi sub formă de soluţie 0,05% pentru injecţii înfiolată cîte 1 ml. Soluţia se prepară în condiţii aseptice cu adaos de conservant clorbutanolhidrat 0,05% şi stabilizator – natriu metabisulfit, acid tartric. Se păstrează la o temperatură nu mai mare de +5°C în loc ferit de lumină.

Se utilizează în practica ginecologică.

Preparat din ami. Avisan *(Avisanum).* Preparatul se obţine din fructe de ami *(Ammi visnaga L.)* şi conţine pînă la 8% suma de cromone, cît şi cantităţi neînsemnate de flavonoide şi furocumarine. Materia primă uscată la aer trebuie să conţină cromone nu mai puţin de 0,8% şi umiditatea nu mai mare de 14%. Extragerea principiilor active se face cu etanol 50%, care apoi se înlătură pînă se obţine o masă semisolidă. Această masă se trece în dulapul de uscare sub vid la temperatura de 60–70°, se usucă pînă la umiditatea reziduală de 8%.

Avisanul prezintă o pulbere higroscopică amorfă, de culoare gălbuie, cu gust amar şi miros specific. Se livrează în comprimate acoperite cu film a cîte 0,05 g fiecare.

Se utilizează ca spasmolitic în colica ficatului şi la spasme ale uretrei.

Preparat din cruşîn. Ramnil (Rhamnilum). Se prepară din scoarţă de cruşîn *(Frangula alnus Mill.)* care conţine nu mai puţin de 55% derivaţi ai antracenului (frangulin, frangula-emodin, emodin şi crizofanol).

Tehnologia de preparare a fost propusă de Institutul de Farmacochimie "K.G.Kutateladze" din Georgia.

Produsul vegetal fragmentat se extrage cu apă în amestecare continuă. Soluţia extractivă se separă de produsul vegetal şi se lasă în repaus 10–12 ore. În acest răstimp în precipitat trec antraglicozidele secundare cum ar fi frangulinul, iar în soluţie rămîne antraglicozida primară uşor solubilă în apă – frangulozida şi fermentul ramnodiastaza. Fermentul hidrolizează antraglicozida primară, scindînd glucoza şi formînd antraglicozida secundară greu solubilă în apă. Precipitatul format cu conţinut de antraglicozidă secundară frangulin, cît şi frangula-emodinul, emodinul şi crizofanolul se separă, se spală cu apă,se usucă sub vid la temperatura de 50–55°C şi se triturează.

Ramnilul este o pulbere galbenă-cafenie, fără miros şi fără gust. Se livrează sub formă de comprimate a cîte 0,05g. Se utilizează ca remediu purgativ.

Preparat din imortelă. Flamin (Flaminum). Se obţine din flori de imortelă *(Helichrysum arenarium Moench.L.)* care conţin suma de flavonoide (flavonol, flavon şi flavonon). Principiile active se extrag prin metoda de contracurent cu etanol 50% în bateria de extractoare. Extractul obţinut se evaporă în aparatul cu vid la temperatura de 65–70°C pînă la reziduul care alcătuieşte 1/4 din volumul iniţial. La răcire se formează precipitat care se dizolvă în apă. Flavonoidele din soluţia apoasă se extrag cu amestec de etilacetat şi etanol (9 : 1). Extractul se deshidratează cu natriu sulfat arid şi se evaporă la temperatura de 70°C, iar apoi sub vid pînă la înlăturarea completă a solventului.

Flaminul este o pulbere amorfă de culoare galbenă, cu gust amar. Greu solubil în apă rece şi uşor solubil în apă încălzită la temperatura de 55–56°C. Se livrează sub formă de comprimate a cîte 0,05 g. Se utilizează ca preparat cu acţiune coleretică şi antiinflamatoare.

Capitolul 14

PREPARATE MEDICAMENTOASE DE ORIGINE ANIMALĂ (Opoterapicele)

Opoterapicele se prepară din materie primă animalieră, aşa cum sînt de exemplu, muşchii, diferite ţesuturi, glande, sîngele, urina şi alte lichide ale animalelor sănătoase.

Încă în antichitate se foloseau cu scop curativ diferite organe, ţesuturi animaliere, însă după descoperirea glandelor cu secreţie internă (Klod Bernar,

1855 şi Broun-Secar, 1896 ş. a.), opoterapia a căpătat o temelie ştiinţifică. Din acest moment se începe o etapă nouă în utilizarea medicamentelor de origine animală. Actualmente aceste preparate se produc la uzinele endocrine situate de obicei pe lîngă combinatele de carne – surse de materie primă, care se află în subordonarea Ministerului Agriculturii şi Alimentaţiei.

14.1. MATERIA PRIMĂ ŞI PARTICULARITĂŢILE PRODUCERII

Glandele endocrine, fiind instabile, pierd imediat principiile active. De aceea ele trebuie extrase imediat după ce animalele au fost decapitate şi îndreptate fără întîrziere la prelucrare. În caz contrar, glandele separate trebuie conservate. Metoda principală de conservare a materiei prime este îngheţarea ei la temperatura de –8–10°C. Variaţia temperaturii (dezgheţare şi din nou îngheţare) micşorează calitatea materiei. În unele cazuri se practică conservarea glandelor cu ajutorul substanţelor antiseptice. Deseori cu acest scop se folosesc etanolul şi acetona. Bunăoară alcoolul este un apt conservant pentru ovare şi testicule, acetona pentru hipofiză.

Sînt aprobate reguli sanitare speciale de sacrificare a animalelor, conform cărora glandele se selectează numai de la animalele controlate de medicul veterinar şi permise a fi tăiate pentru carne. O condiţie însemnată este că glandele endocrine trebuie să fie întregi, deoarece cele fărîmate îşi schimbă proprietăţile în urma proceselor destructibile interne şi sub acţiunea diferiţilor factori externi, bunăoară oxidarea la aer. Preliminar prelucrării (sau înainte de conservare) glandele colectate se eliberează de alte ţesuturi: grăsime, ligamente, vase sanguine mari, muşchi etc. Glandele se culeg în vase emailate sau din inoxi cu capace.

Se folosesc glandele cu secreţie internă de la diferite animale sacrificate: bovine, cai, porci ş. a. Glandele de la diverse animale nu sînt echivalente. Aşa, bunăoară, glanda tiroidă a berbecului după proprietăţile hormonale se consideră mai aptă decît a bovinelor, calului, porcului. O însemnătate deosebită o are plinătatea şi vîrsta animalelor. Glandele animalelor în vîrstă pot fi sărace în hormoni. De asemenea trebuie de ştiut şi perioada cînd unele glande sau altele elimină mai activ secreţia. Deci, cunoaşterea proprietăţilor merceologice ale materiei prime endocrine are o însemnătate primordială pentru organizarea corectă a producţiei preparatelor opoterapice.

În dependenţă de natura farmacologică a principiilor active în care sînt bogate organele şi ţesuturile animalelor, toate preparatele opoterapice contem-

porane se împart în următoarele grupe: preparatele hormonale; preparatele fermenţilor; preparatele aminoacizilor; preparatele vitaminelor; preparatele ce conţin fosfor; preparatele cu acţiune nespecifică; prostagladinele.

În plan tehnologic preparatele opoterapice sînt o grupă neomogenă. Unele din ele reprezintă organe animaliere seci (uscate) şi pulverizate, care au fost preliminar degresate. O altă grupă reprezintă extracte, obţinute cu ajutorul diferiţilor extragenţi, fiind purificate parţial şi concentrate. În sfîrşit a treia grupă reprezintă soluţii de substanţe active, obţinute în urma purificării profunde. Preparatele primelor două grupe sînt destinate pentru uz intern, iar ultima grupă poate fi administrată parenteral.

14.1.1. Metoda generală de producere a opoterapicelor

În cazul cel mai simplu ele reprezintă glande uscate atent la temperaturi mici, degresate şi mărunţite.

Producerea se bazează pe următoarele etape:

Purificarea materiei – materia primă primită de la producător mai întîi de toate se purifică de diferite impurităţi; pentru aceasta se clăteşte uşor în apă, apoi se înlătură ţesuturile străine (grăsimea, carnea ş. a.).

Mărunţirea prin maşini de tocat carne.

Uscarea – materialul tocat se strînge în talere emailate şi se usucă în uscătoria sub vid la temperatura de pînă la 50°C.

Degresarea – în aparate de tipul Sokslet cu eter, benzen, acetonă sau eter de petrol.

Măcinarea – în morile cu bile.

Conservarea – în vase bine închise în loc uscat şi răcoros. Apariţia mucegaiului şi a mirosului de putregai la conservare serveşte drept semn că preparatul s-a rîncezit (descompus).

Preparatul se livrează în formă de pulbere sau comprimate pentru uz intern.

Din cauză că majoritatea hormonilor se descompun în tractul gastrointestinal,opoterapicele seci nu sînt întotdeauna valabile.

14.1.2. Metoda generală de producere a opoterapicelor lichide (esenţelor) pentru uz intern

Esenţele se produc prin extragerea cu solvenţi a organelor tocate şi a ţesuturilor corespunzătoare purificate posterior de balast (grăsimi, albumine), efectuată în principal prin decantare şi filtrare. Pentru mascarea mirosului specific al materiei prime la filtrat se adaugă diferite substanţe aromate. Pentru conservare se folosesc substanţe antiseptice – etanolul, cloretona.

Esenţele se păstrează în vase închise etanş, ferite de lumină, la rece. Preparatele lichide trebuie să fie lipsite de precipitate şi de mirosul de putregai. Valabilitatea – de la 6 luni pînă la 3 ani. Termenul de valabilitate poate fi prelungit numai în cazuri cînd controlul biologic repetat în laboratorul controlului de stat a constatat păstrarea acţiunii biologice deplină a preparatului.

14.1.3. Metoda generală de producere a opoterapicelor pentru injecţii

Opoterapicele pentru injecţii se produc prin dizolvarea principiilor active purificate ale organelor şi ţesuturilor în apă acidulată, soluţie izotonică de natriu clorid sau ulei vegetal, şi de asemenea prin extragerea materiei prime de origine animală cu solvenţi corespunzători şi o purificare maximală posterioară a extractului de balast.

Procesul de producere este alcătuit din cîteva etape: extragerea materiei; separarea din extract a grăsimilor; separarea din extractul purificat a substanţelor active; dizolvarea substanţelor active; ambalarea.

Extragerea materiei prime se face prin macerare cu etanol în aparate cu amestecătoare. Pentru separarea grăsimilor extractul se evaporă pînă la înlăturarea deplină a etanolului. Reziduul apos se strecoară şi se amestecă bine cu o cantitate echivalentă de benzen sau eter. După separarea straturilor se înlătură benzenul care conţine grăsimi. Albuminele se înlătură prin diferite metode: sedimentarea lichidelor prin răcire, aducerea lichidului la indicele izoelectric, adăugarea etanolului concentrat la lichid, a sărurilor metalelor grele sau a substanţelor tanante.

Lichidul se sedimentează, se decantează, se filtrează, se conservează şi după standardizarea biologică se livrează în calitate de extract purificat pentru injecţii sau procesul continuă mai departe pînă la obţinerea substanţelor

active (hormoni, enzime) pure. Se efectuează purificarea prin precipitarea lor cu alcool concentrat sau salifierea cu electroliţi (amoniu sulfat, natriu clorid). Substanţele active purificate se dizolvă în solventul corespunzător şi se supun analizei chimice şi biologice.

Sterilizarea preparatelor se efectuează prin filtrarea bacteriană cu bujii ori prin adăugarea substanţelor antiseptice, preparatele termic stabile se sterilizează prin metodele fizice obişnuite.

Soluţiile se dozează în fiole sau vase mici, închise etanş cu dopuri de cauciuc şi capace metalice vălţuite. Ultimele permit, prin străpungerea dopului cu acul seringei, a lua cantitatea necesară de solvent păstrînd sterilitatea.

14.1.4. Preparatele hormonale

Preparatele glandei tiroide. *Tiroidina (Thyreoidinum).* Glandele tiroide ale bovinelor ucise se mărunţesc în maşinile de tocat carne. Carnea tocată se pune pe talerele emailate şi se usucă în dulapul de uscare sub vid nu mai sus de 40°C. Masa uscată se pulverizează, degresează cu benzen în aparatul Sokslet, din nou se usucă şi se transformă în pulbere în morile cu bile. Astfel, tiroidina uscată reprezintă glanda tiroidă uscată *(glandula Thyreoidea siccata),* fiind numai degresată.

Producerea tiroidinei poate servi drept schemă tipică de producţie a primei grupe de preparate opoterapice sicative din glandele degresate şi pulverizate. Preparatul prezintă o pulbere fină amorfă de culoare galbenă-surie cu miros specific. E insolubil în apă şi alcool. Standardizarea se face după conţinutul de iod în preparat – 0,17–0,23%. În caz necesar preparatul se diluează cu zahăr lactic. Ambalarea în borcănaşe de culoare oranj. Păstrarea în loc uscat, la rece. Lista B. 0,1–0,3 g. Administrarea – în formă de pulbere şi comprimate la funcţia insuficientă a glandei tiroide.

Preparatele glandelor paratiroide. *Paratiroidina (Parathyreoidinum).* Preparatul se obţine din glandele bovinelor decapitate. Glandele se mărunţesc în maşini de tocat carne, se hidrolizează cu o soluţie slabă de acid clorhidric. Hidrolizatul rece se filtrează, apoi la un pH de 4,8–4,9 se precipită fracţia albuminelor şi precipitatul se dizolvă în apă. Soluţia se satură cu natriu clorid, substanţa salifiată se separă prin centrifugare, se dizolvă în apă şi din nou se precipită la un pH 4,8–4,9. Purificată astfel, substanţa se dizolvă în apă, soluţia se standardizează pe cîini după proprietatea de a mări conţinutul de calciu în sînge, apoi se conservează cu soluţie de 0,2–0,3% fenol şi în condiţii

aseptice se dozează în fiole cîte 5 şi 10 ml. Paratiroidina face parte din grupa a treia de preparate opoterapice, purificate de balast, folosite ca injecţii subcutanate şi intramusculare. Preparatul prezintă un lichid transparent sau puţin opac de culoare galbenă-deschis, cu reacţie acidă (pH 2,5–3,0); 1 ml de soluţie conţine 20 UA. Se foloseşte la tratarea diverselor forme de tetanie, spasmofilie, se recomandă la astmul bronşic ş. a.Lista B. 5–15 ml.

Preparatele glandelor suprarenale. *Adrenalina hidroclorîdă şi hidrotartrată (Solutio Adrenalini hidrochloridi 0,1%; Solutio Adrenalini hydrotartratis 0,2%).* Adrenalina se produce din glandele suprarenale ale bovinelor, ţinîndu-se cont de aceea că ea, ca derivat al pirocatehinei, în soluţie apoasă foarte repede se oxidează, iar produsele oxidării sînt toxice. De aceea glandele suprarenale trebuie să fie colectate imediat după ce bovinele au fost decapitate şi în timp de o jumătate de oră sînt expediate în producere sau îngheţate. Glandele se trec prin maşina de tocat carne din oţel inoxidabil sau acoperită cu email. După aceasta carnea tocată se pune în extractor, emailat interior, şi se toarnă etanol 95% în cantitate de o dată şi jumătate, la care se adaugă 1% de acid oxalic (adrenalina este foarte greu solubilă în apă 1 : 10 000, dar uşor solubilă în acizi diluaţi). Extragerea se face la temperatura normală prin amestecarea cu malaxorul continuu timp de 12 ore. Extractul obţinut se elimină din aparat prin sifonare, după ce extragerea se repetă. Extractul al doilea şi lichidul presat se unesc cu primul extract şi se evaporă în aparatul sub vid la temperatura de 40°C pînă la volumul echivalent cu 1/10 parte de materie primă iniţială. Se recomandă de asemenea de evaporat într-un mediu de gaz inert. Reziduul apos se separă de lipide prin agitare cu benzen, după ce benzenul este evaporat în aparatul sub vid. Extractul se filtrează şi se adaugă soluţie de amoniac (pînă la pH 9,0), se sedimentează adrenalina – bază în cristale aciculare. Precipitatul se culege pe filtru şi se spală cu apă.

Adrenalina brută, obţinută pentru a fi purificată, se dizolvă în apă acidulată cu acid clorhidric şi se precipită din nou cu soluţie de amoniac. Precipitatul se culege pe filtru, se spală cu apă, apoi cu alcool şi eter. Adrenalina pură şi uscată se dizolvă în soluţie de acid clorhidric de 0,01 M în concentraţia de 1 : 1000. La soluţie se adaugă 0,5% de cloretonă în calitate de conservant şi din nou se filtrează în condiţii aseptice, se dozează în fiole sau recipiente de sticlă portocalie cu un volum de 30 ml, pline pînă la dop. Actualmente se livrează soluţie de adrenalină hidrotartrată, ca fiind mai stabilă, în concentraţie de 0,2%.

Preparatul reprezintă un lichid incolor sau puţin gălbui cu mediu acid (pH 3,0–4,0). Soluţiile întunecate sau cu precipitate nu sînt apte de întrebuinţat. Se întrebuinţează ca vasoconstrictor local şi hemostatic, ca stimulator al sistemului cardiovascular, la astmul bronşic pentru dilatarea musculaturii bronşice. Lista B.

Cortinul (Cortinum). Soluţie extractivă apoasă din scoarţa suprarenală. Scoarţa suprarenală a glandei se separă, se mărunţeşte şi se extrage cu eter. Hormonii sînt transferaţi în etanol, apoi în soluţie izotonică de natriu clorid. Preparatul are acţiune biologică respectivă hormonilor scoarţei suprarenale (reglarea metabolismului substanţelor minerale, glucidice şi proteice).

Livrarea – în fiole cîte 1 ml cu activitatea de 10 UA în 1 ml. Se foloseşte la tratarea bolii lui Addison, miasteniei, adinamiei. Păstrarea – în loc ferit de lumină la o temperatură de pînă la 10°C.

Schema tehnologică de prelucrare completă a glandelor suprarenale. Carnea tocată din scoarţa glandelor suprarenale se amestecă cu gheaţă uscată şi se lasă pe 36 ore la –2°C. Prin aceasta celulele ţesuturilor se rup şi astfel se intensifică pronunţat procesul de extragere. Extragerea se efectuează cu etanol acidulat de 2 sau 3 ori. Din extractele unite mai întîi sub vid se evaporă etanolul, după ce se concentrează reziduul apos pînă la 1/15 parte din volumul iniţial la temperatura de pînă la 40°C. Restul de cadă se amestecă cu 3 părţi de acetonă rece şi se lasă pe 18–20 ore la rece (0 – 5°C). Mai departe se separă lichidul de precipitat şi din el sub vid se evaporă acetona. Cu scopul purificării de mai departe extractul apos încă o dată se sedimentează la rece (5 – 10°C). Extractul se separă de precipitat, ultimul se spală cu etanol de 50%. Aceste soluţii etanolice, şi de asemenea soluţia din cub, după evaporarea etanolului (vezi mai sus) se unesc împreună şi din amestec se evaporă sub vid etanolul. Reziduul apos se filtrează, se prelucrează cu acetonă rece. Precipitatul se înlătură, iar partea apoasă se concentrează sub vid şi se uneşte cu extractul principal. Extractul căpătat se răceşte şi se extrage de 3–4 ori cu 3 l dicloretan la 10 l de extract. Astfel în dicloretan trec corticosteroizii, iar în faza apoasă rămîne masa principală a adrenalinei.

Extractele de dicloretan se agită cu o cantitate mică de apă, după ce amestecul se lasă în frigorifer pe 10–12 ore la –10 –15°C. Stratul apos format (care conţine o cantitate neînsemnată de adrenalină) îngheaţă într-o crustă ce se separă uşor de la extractul de dicloretan, care se evaporă sub vid pînă la înlăturarea completă a dicloretanului. Reziduul se dizolvă în alcool de 70% şi se lasă la 0°C timp de 10–12 ore. Lichidul etanolic se filtrează prin hîrtie şi se tratează de 3–4 ori cu eter de petrol. Din extractul etanolic purificat mai

departe, se evaporă etanolul sub vid, iar reziduul (masa densă) se dizolvă în soluţia izotonică de natriu clorid conservată cu etanol de 10%. Cu acest lichid se diluează soluţia astfel ca 1 l de soluţie să fie obţinut din 25 kg de glandă suprarenală de porcine şi din 40 kg de glandă suprarenală de bovine. După aceasta pH-ul soluţiei se aduce la 4,2–4,5 şi, cu scopul purificării depline, se mai menţine încă o dată la 2–5°C. După standardizare se filtrează prin bujii bacteriene şi în condiţii aseptice se dozează în fiole.

Pentru obţinerea adrenalinei extractul apos (separat de dicloretan şi fiind îngheţat) se alcalinizează cu soluţie de 25% de amoniac pînă la pH 9,2. Astfel, în precipitat cade adrenalina. Pentru precipitarea completă, lichidul se sedimentează timp de 24 de ore la 10–12°C. Cristalele de adrenalină se culeg pe pîlnia Buhner, unde sînt spălate cu etanol concentrat, apoi cu eter. Adrenalina brută obţinută se purifică mai departe (vezi mai sus) şi se transferă în soluţie oficinală de adrenalină hidroclorîdă sau hidrotartrată.

Preparatele pancreasului. Insulina (insulinum) – hormonul glandei pancreas – se produce de celulele beta, aflate în ţesutul insulelor Langerhans. Insulina prezintă o proteină cu masa moleculară de circa 6 000, care are 51 de aminoacizi cu două catene: A – alcătuită din 21 şi B – din 30 aminoacizi, unite între ele cu legături disulfidice.

Ca materie primă pentru producerea insulinei se foloseşte pancreasul bovinelor şi al porcinelor. Deoarece în pancreas se află şi enzima tripsina, obţinerea insulinei mult timp nu s-a încununat de succes. În 1921 savanţii canadieni F.Benting şi C.Best au obţinut insulina pentru prima dată din pancreas prin tratare cu etanol acidulat. Astfel enzimele se inactivează şi pierd proprietatea de a inactiva insulina. Actualmente cunoaştem cîteva tehnologii de eliminare a insulinei care se deosebesc între ele prin unele detalii.

Pancreasurile proaspete sau îngheţate se mărunţesc în tocătoare de carne şi se extrag prin bismacerare într-un reactor emailat dotat cu malaxor. În calitate de extragent pentru prima macerare se foloseşte etanol de 80–85%, pentru a doua – de 57%, acidulat cu acid fosforic (sulfuric, clorhidric) pînă la un pH 2,8–3,0. Extracţia se petrece timp de 1,5–4 ore prin amestecare. Soluţiile extractive se separă prin fierbere sau centrifugare, se unesc şi se purifică.

Purificarea preliminară a extractului este unică pentru toate tehnologiile, scopul ei este de a se elibera de anionii acizilor. Astfel, anionul acidului fosforic (PO_4^{-3}) este înlăturat cu calciu clorid la valorile pH-ului de 3,3–3,8. Apoi are loc deproteinizarea – separarea posterioară a substanţelor balast de proveniență proteică la un pH 4,5–5,1 şi 3,5 la temperatura 0°C. Precipitatul obţinut se separă prin centrifugare. Soluţia extractivă transparentă se con-

centrează prin evaporare la temperatura sub 30°C pînă la un conţinut de etanol de 10–25% într-un timp cît mai scurt, respectînd strict regimul de temperatură. O încălzire îndelungată duce la inactivarea insulinei. Restul concentrat se purifică de lipide şi substanţe de balast prin decantarea la rece (0 –4°C) la un pH 3,0–3,3. Soluţia extractivă se separă de la precipitatul balastului de proteine şi lipide de la suprafaţă prin filtrare. Din soluţia extractivă concentrată se separă insulina brută prin salifiere dublă cu soluţie de 25% de natriu clorid sau de amoniu sulfat de 40%.

Mai progresivă este metoda separării insulinei prin cromatografia schimbului de ioni. Pentru această metodă operaţia de concentrare nu se face, însă insulina se absoarbe din extract parţial purificată de balastul proteinelor, prin sulfocationitul KU–33–30/100 şi pH de 3,0–3,3 în regim de pat fluidizat. Pentru separarea lipidelor cationitul se spală cu etanol de 65–67%, iar pentru separarea balastului – cu soluţia tampon de acetat 0,3 M (pH 5,3). Desorbţia insulinei se face cu soluţie tampon amoniacală 0,01–0,05 M (pH 9,8–10,0). Insulina nu-i stabilă în mediu bazic, de aceea se desoarbe repede, eluatul imediat se acidulează pînă la un pH 4,1–4,5 şi se adaugă acetonă. Precipitatul substanţelor balast se separă. Insulina se precipită sub formă de zinc-insulină cu soluţia de zinc-acetat. Zinc-insulina se dizolvă în apă, se acidulează cu acid o oră şi precipitatul proteinelor se separă filtrîndu-l prin chizelgur. Filtratul se amestecă cu acetonă, se adaugă zinc clorid şi fenol, se precipită pînă la temperatura 0°C, creînd condiţii pentru cristalizarea latentă a insulinei. Soluţia se aduce la un pH 8,0–8,5 cu bază; se lasă pe 2–3 minute, pe urmă se creează un pH 6,7–6,8 şi se amestecă o oră; la valoarea pH-ului 6,5 se amestecă 2 ore; la pH 6,2 şi 6,0 – 2 ore şi decantarea – 18–20 ore şi la valoarea pH-ului 5,8 se amestecă 2 ore şi se decantează 48–96 ore la temperatura 5°C. Cristalele obţinute de insulină se separă prin centrifugare, se spală pe pîlnia Buhner cu apă rece purificată, acetonă şi eter. Uscarea insulinei se face la aer într-o nişă de ventilare în exsicator.

Eficienţa insulinei se determină prin metoda biologică: după proprietatea de a micşora cantitatea de zahăr în sînge la iepurii sănătoşi. Ca unitate de acţiune se ia acţiunea 0,04082 mg insulină cristalină (standardă), ea trebuie să fie de 24–26 UA în 1 mg.

Insulina cristalină. Insulina pentru injecţii *(Insulinum pro injecţionibus)* se prepară prin dizolvarea insulinei cristaline cu acţiunea 24–26 UA/ml în apă, acidulată cu acid clorhidric pînă la valoarea pH-ului 3,0–3,5. La soluţie se adaugă solubilizator (1,6–1,8% glicerol) şi conservant (0,25–0,3% fenol). Soluţia se sterilizează filtrînd-o prin bujii bacteriene în condiţii aseptice.

Preparatele insulinei cu acţiune prelungită. Deoarece durata acţiunii totale a unei doze de insulină atinge circa 6–8 ore, fiind administrată regulat, este mai adecvat de folosit formele ei medicamentoase (suspensii), ce au proprietăţi de acţiune prelungită. Prelungirea se atinge prin adăugarea sărurilor de zinc, proteine şi soluţii tampon, ce modifică viteza acţiunii de micşorare a zahărului, "picul" acţiunii şi durata acţiunii totale.

Toate suspensiile se prepară din insulină cristalină cu acţiunea nu mai mică de 22–23 UA în 1 mg. 1 ml de suspensie conţine 40 sau 80 UA. Suspensia de zinc-insulină se prepară prin amestecarea a 3 volume de suspensie de zinc-insulină amorfă cu 7 volume de suspensie zinc-insulină cristalină. Protamina – ca albumina, dobîndită din lapţi de nisetru, conţine pînă la 80% leucină, arginină şi histidină, şi de aceea are un mediu bazic. Pentru conservare la fiecare 100 ml se adaugă: în suspensia de zinc-insulină – 0,25–0,3 g de fenol, iar în suspensia de protamină-zinc-insulină, încă 1,4–1,8 g de glicerol. Toate suspensiile sînt de culoare albă sau aproape albă. Fiind lăsată în repaus, suspensia se precipită, iar, agitînd-o, se tulbură. Lichidul de deasupra precipitatului este incolor şi transparent. Suspensiile insulinei se livrează în recipiente a cîte 5 ml, confecţionate din sticlă neutră, astupate cu dopuri de cauciuc cu capac metalic vălţuit. Îngheţarea preparatului este interzisă. Lista B.

Un succes remarcabil în terapia cu insulină a trezit apariţia a trei insuline cu acţiune prelungită – suspensii ale zinc-insulinei. Ele se prepară prin amestecarea soluţiilor sterile ale insulinei cristaline cu zinc clorid şi soluţia tampon. Schimbînd ordinea amestecării şi durata, se pot precipita două fracţii fizice de zinc-insulină: amorfă şi cristalină. Suspensia zinc-insulinei amorfe (dimensiunile particulelor sub 2 μm) se obţine printr-o amestecare scurtă a soluţiilor, iar suspensia cristalină – amestecînd lent (30–40 rot/min.) timp de 18–20 ore. Astfel se obţin cristale de forma rombului cu dimensiuni de 10–40 μm. Suspensiile de zinc–insulină sînt stabile într-un mediu neutru de pH. Componenţa preparatelor la 100 UA a insulinei, mg: natriu acetat –3,4, valoarea pH-ului 7,1–7,5, fenol – 0,25–0,3%. Administrate subcutanat, suspensiile de zinc-insulină treptat se absorb şi duc la o micşorare a zahărului în sînge, durata căruia depinde de starea fizică a zinc-insulinei.

Suspensia zinc-insulină amorfă pentru injecţii (Suspensio Zinci-insulini amorphi pro injectionibus) are o acţiune rapidă – peste 1–1,5 ore, însă comparativ scurtă – durata 10–12 ore.

Suspensia zinc-insulină cristalină pentru injecţii (Suspensio Zinci-insulini crystallisati pro injectionibus) – preparat cu o acţiune mai îndelungată, micşorarea zahărului în sînge începe peste 6–8 ore, atinge picul maximal peste 16–20 ore şi se prelungeşte 30–36 ore.

Insulina M şi preparatele ei. În 1983 a fost elaborată tehnologia insulinei M, lipsită de proinsulină şi proteine balast, care duc la mărirea reacţiilor imune ale organismului. Purificarea suplimentară a insulinei cristaline se face prin cromatografia repetată.

Insulina cristalină se dizolvă în etanol 40% prin adaosul de dinatriu etilendiaminoacetat, care leagă ionii de zinc şi astfel măresc solubilitatea lui. Soluţia concentrată de insulină se centrifughează şi se adună pe anionitul AB–171–40/100. Eluarea insulinei se face cu soluţia tampon amoniacală, care conţine 40% etanol, natriu clorid, valoarea pH-ului 7,4–7,6. Se colectează fracţiile eluatului, care conţin insulină purificată cromatografic. Se cristalizează insulina din soluţia tampon citrată, care conţine zinc clorid şi 20% etanol, la valoarea de pH 6,9 şi 5,8. Se obţine insulina înalt purificată cu acţiunea nu mai joasă de 26 UA/mg.

În baza suinsulinei M, obţinută din pancreasul porcinelor, au fost create preparate, analoage insulinei cristaline, însă care se caracterizează prin acţiune antigenă mică. Soluţia suinsulinei M *(Suinsulinum M)* în soluţia tampon acetată, spre deosebire de soluţia insulinei cristaline, are reacţie nu acidă, ci neutră, valoarea pH-ului 7,0–7,5. Preparate cu acţiune prelungită sînt suspensiile: zinc-insulina M amorfă pentru injecţii sau insulina-semilong, zinc-insulina cristalică pentru injecţii sau insulina-ultralong şi zinc-insulina M pentru injecţii sau insulina-long.

Preparatele hormonilor sexuali. Hormonii sexuali feminini, produşi de ovare, sînt derivaţi ai hidrocarburii estran; componentele principale în ei – estrona (foliculina) şi estradiola. Hormonii sexuali masculini, produşi de testicule, sînt derivaţi ai altei hidrocarburi – androsteronul; principalul din ei – testosteronul. După structura chimică, atît hormonii sexuali feminini, cît şi cei masculini fac parte din hormonii steroizi şi sînt apropiaţi unul altuia.

Avînd în vedere dificultăţile tehnice de preparare a lor din materie primă biologică în cantităţi satisfăcătoare, în prezent în practica medicală se utilizează pe larg hormonii sexuali feminini şi masculini obţinuţi pe cale sintetică şi analogii lor. Dintre preparatele oficinale ale hormonilor sexuali, produşi pînă în prezent din materie primă biologică, pot fi numite numai preparatele hormonilor sexuali feminini.

Estrona (Oestronum). În ovarele bovinelor tăiate se află o cantitate neînsemnată de hormoni foliculari. De aceea ca sursă de producere accesibilă şi ieftină este urina, care se colectează de la donatori (femei gravide sau animale care trebuie să fete). Urina se acidulează cu acid clorhidric şi se extrage cu benzol sau eter. Operaţia dată se efectuează într-un extractor emailat la o

amestecare continuă cu malaxorul. Extractul benzoic sau eteric se spală de stratul apos şi se evaporă. Reziduul se dizolvă în etanol, apoi soluţia etanolică se îngheaţă, fiind separată de impurităţi, se filtrează mai departe şi filtratul se evaporă. Restul se extrage cu eter, eterul se evaporă, iar reziduul se supune unei purificări speciale. În rezultat se obţine o pulbere cristalină albă a hormonului. Estrona este standardul pentru toate preparatele hormonilor feminini sexuali. Drept 1 UA se ia activitatea specifică (capabilă să provoace călduri (goana) la femela rozătoare) a 0,0001 mg de estronă. Preparatul se livrează în formă de soluţie uleioasă *(Solutio Oestronum oleosa)* cîte 1 ml pentru uz intramuscular, care conţine 0,5 mg ori 1 mg de estronă (activitatea de 5000 sau 10 000 UA).

Estradiolul dipropionat (Oestradioli dipropionas). Estradiolul dipropionat puţin se descompune în ţesuturile organismului, încet se resoarbe, încet se elimină şi de aceea are acţiune mai îndelungată (o injecţie în trei-cinci zile).

Se livrează în formă de soluţie uleioasă 0,1% *(Solutio Oestradioli dipropionatis oleosa)* în fiole cîte 1 ml, injecţii intramusculare, are acţiune prelungită.

Preparatele hormonilor sexuali feminini se folosesc în caz de insuficienţă a funcţiei secreţiei interne a ovarelor şi la dezvoltarea insuficientă genitală generală. Toate preparatele date fac parte din lista B.

Preparatele hipofizei. Hipofiza este alcătuită din mai multe părţi, principalele dintre care sînt partea anterioară şi cea posterioară, ce produc hormoni complet diferiţi. Hormonii părţii anterioare au acţiune asupra creşterii organismului, metabolismului glucidic şi lipidic, asupra altor glande endocrine. Partea posterioară de asemenea este locul de producere a cîtorva hormoni principali, care acţionează asupra eliminării urinei, presiunii sanguine, musculaturii vasculare (în special a uterului), şi asupra metabolismului glucidic. Hormonii hipofizei prezintă substanţe proteice şi sub acţiunea enzimelor proteolitice pierd activitatea lor.

Preparatele hipofizei anterioare. Din hipofiza anterioară a bovinelor tăiate se prepară următoarele medicamente: corticotropina pentru injecţii sau hormonul adrenocorticotropin pentru injecţii *(Corticotropinum pro injectionibus, Hormonum adrenocorticotropinum pro injectionibus),* prolactina *(Prolactinum).* Prepararea lor are loc în ansamblu după o schemă tehnologică, propusă de G.K.Korotaev şi V.A.Livşiţ. În cazul dat carnea tocată, obţinută din părţile proaspăt îngheţate ale antehipofizei, se amestecă cu două părţi de apă, apoi se adaugă 8 părţi de acetonă, acidulată cu acid clorhidric, şi se macerează timp de 1,5 ore prin amestecare. Extractul se separă de şrot prin centrifugare. Din extractul transparent substanţele active se sedimentează prin

mărirea concentraţiei de acetonă pînă la 90% şi se precipitează timp de 12 ore la rece (nu mai sus de 0°C). Soluţia-mamă se filtrează, precipitatul se spală pe filtrul Nutsche cu acetonă şi se usucă.

Prolactina. Pulberea acetonică şi acidulată se dizolvă în soluţia de 0,6% acid acetic din raportul de 50 g la 1 l de soluţie. Se aduce la un pH 2,8–3,0 cu ajutorul soluţiei de 10% de natriu hidroxid. Soluţia devine tulbure; precipitarea lactinei se activează prin adaosul soluţiei saturate de natriu clorid (60 ml la 1 l) şi sedimentare timp de 3 ore. Precipitatul uscat separat prin centrifugare, numit prolactină, actualmente nu se administrează, iar filtratul obţinut se foloseşte pentru prepararea corticotropinei.

Corticotropina. După separarea lactinei în soluţie se fixează un pH de 5,5 cu o soluţie apoasă de amoniac şi se sedimentează timp de 12 ore la temperatura de 10–15°C. Precipitatul obţinut se separă prin centrifugare şi se înlătură. Soluţia se diluează cu apă de 10 ori şi se trece printr-o coloană ce conţine KM–sefadex K–25 (cationitul KM-sefadex se aduce preliminar cu soluţie tampon de 0,1 M de amoniu acetat la pH 5,5). Viteza de scurgere prin coloană se menţine în limitele de 100–120 cm/oră. Spre finalul procesului coloana se spală cu soluţia tampon 0,1 M de amoniu acetat. Corticotropina mai apoi este desorbată de la KM-sefadex, trecînd prin coloană o soluţie tampon 2 M de amoniu acetat cu pH 6,2. În eluat se adaugă cisteină hidroclorid în raportul 1 g/1 l. Soluţia se termostatează la 90°C timp de 20 ore. Soluţia fierbinte se filtrează prin filtrul Zeithz, se răceşte şi se toarnă în etanol răcit la 3–5°C. Pentru sedimentarea precipitatului soluţia se lasă peste noapte la rece. Precipitatul se separă prin centrifugare. Purificarea deplină a corticotropinei se efectuează prin cromatografie cu sefadex K–25. Pentru aceasta precipitatul etanolic sec se dizolvă în soluţie de acid acetic 0,6% (raportul 1 g/0,11). Soluţia se trece prin coloana plină cu sefadex K–25, şi se eluează cu soluţie de acid acetic 0,6%. Apariţia corticotropinei în eluat se fixează la spectrofotometru. Fracţia care conţine corticotropină se toarnă în chiuvete, se îngheaţă şi se usucă prin liofilizare. Pulberea uscată este standardizată şi folosită pentru prepararea formelor medicamentoase: corticotropina pentru injecţii şi suspensia zinc-corticotropină *(Suspensio zinc-corticotropinum).*

Corticotropina pentru injecţii prezintă o pulbere sterilă, care este dizolvată ex tempore în soluţia de natriu clorid 0,9%. Livrarea se face în flacoane pline cu 40 UA. Corticotropina pentru injecţii se prepară dizolvînd preparatul în apă pentru injecţii. Soluţia se filtrează prin filtre bacteriene în condiţii aseptice. Se toarnă cîte 0,5 ml în flacoane de 5 ml şi se sublimează. Flacoanele uscate se închid cu dopuri de cauciuc şi vălţate cu căpăcele metalice.

Suspensia zinc-corticotropină pentru injecţii se livrează în flacoane cîte 5 ml şi conţine 100 UA în flacon. Este un preparat cu acţiune prelungită. Preparatul prezintă o suspensie fină, de culoare albă, ce nu conţine particule aglomerate care nu se desfac prin agitare. Fiind lăsată în repaus, suspensia se sedimentează, lichidul deasupra precipitatului devine incolor şi transparent. Suspensia se prepară prin dizolvarea corticotropinei în soluţia de acid clorhidric de 0,01 M şi adaosul suplimentar al clorurii de zinc, conservantului (nipagină) şi soluţia de kaliu hidroxid pînă la pH 7,5–8,0.

Preparatele hormonilor gonadotropi. Gonadotrofina corială *(Honadotropinum chorionicum).* Preparatul conţine hormoni gonadotropi. Se obţine nu din glande, ci din urina femeilor însărcinate. Urina proaspătă în prima perioadă de graviditate a femeilor se acidulează cu acid acetic pînă la un mediu slab acid, se filtrează şi se concentrează în aparatul sub vid la temperatura de 35–40°C pînă la a zecea parte din volumul iniţial. La restul obţinut după răcire se aduc patru volume de etanol de 95%. Apare un precipitat mare, care este transferat pe filtru, spălat cu alcool şi eter. Hormonul brut obţinut se purifică mai departe prin diferite metode. Una din metode este că materia brută se dizolvă într-o cantitate de zece ori mai mare de apă şi se centrifughează. La soluţie se adaugă un reactiv, alcătuit din amoniu clorid şi magneziu clorid, mai apoi soluţia de amoniac pînă la mediu bazic, pentru precipitarea fosfatului urinei. Precipitatul se filtrează, iar la filtrat se adaugă patru volume de etanol. Precipitatul obţinut se strînge pe filtru, se spală treptat cu etanol şi eter, se usucă în exsicator deasupra acidului sulfuric sau calciului clorid şi se standardizează pe şobolani masculi imaturi sexual. Mai departe prepararea soluţiei cu conţinut de 500, 1000 sau 2000 UA în flacoane se efectuează pe schema descrisă pentru corticotropină. Preparatul prezintă o pulbere sterilă liofilizată, care se dizolvă ex tempore în soluţia izotonică de natriu clorid.

Preparatul conţine hormonul luteinizant steril, care contribuie la femei la transferarea foliculei dezvoltate în corpul galben şi prelungeşte astfel termenul lui de fiinţare, iar la bărbaţi – stimulează funcţia celulelor interstiţiale ale testiculelor. Administrare intramusculară. Lista B.

Preparatele hipofizei posterioare. Adiurecrina *(Adiurecrinum).* Se prepară din partea posterioară a hipofizei bovinelor tăiate. Preparatul conţine toţi hormonii, produşi de partea posterioară a hipofizei, bunăoară hormonul adiurecrin ce acţionează asupra metabolismului mineral-apos. Din cauza pierderii rapide a activităţii, imediat după tăierea vitelor hipofiza se încarcă în acetonă pentru conservare. Înainte de producere hipofiza se scoate din acetonă

şi se separă partea posterioară. Materia mărunţită se aranjează pe talerele emailate şi se usucă în dulapul de uscare cu vid la temperatura de pînă la 40°C. Masa uscată mai apoi se degresează cu benzen în aparatul Sokslet. Restul extractului se înlătură prin uscarea materiei sub vid, după ce se pulverizează în moara cu bile şi se standardizează pe un uter de cobai. Astfel preparatul reprezintă glande uscate şi mărunţite, fiind numai degresate *(Pulvis posterioris glandulae pituitariae)*. Este o pulbere amorfă, de culoare surie, insolubilă în apă şi alţi solvenţi obişnuiţi: 1 mg de preparat conţine 1 UA. Conservarea – în vase bine închise, la rece, în loc uscat.

Administrarea: în caz de diabet hipofizar şi enurezis. Se aspiră intranazal cîte 0,03–0,05 g. Lista B.

Pituitrina *(Pituitrinum)*. Se separă din adiurecrină. Ultima se macerează de două ori cu o soluţie de acid acetic 0,25% la temperatura de 40°C prin agitare activă. Extractele unite se filtrează şi din filtrat se separă proteinele cu ajutorul soluţiei dializate de fier cloroxid. Precipitatul se filtrează. Pentru separarea surplusului de fier la filtrat se adaugă natriu hidrocarbonat pînă la un mediu slab alcalin. Lichidul se filtrează, se acidulează cu acid acetic la un pH 3,0–4,0, se conservează cu fenol 0,3%. Se ambalează în fiole de 1 ml în condiţii aseptice. Preparatul prezintă un lichid incolor, transparent, cu mediu acid. 1 ml de preparat conţine 5 sau 10 UA. Se foloseşte ca uterotonic. Se recomandă de asemenea în caz de diabet hipofizar şi enurezis. Lista B. Administrarea: subcutanat sau intramuscular cîte 5–10 UA.

14.1.5. Preparatele enzimelor

Fermenţii sînt o grupă specifică de proteine, ce intră în componenţa celulelor şi ţesuturilor organismelor animaliere şi au rolul de catalizatori biologici. Ei utilizează reacţiile biochimice, care în lipsa lor s-ar fi petrecut cu o viteză foarte mică.

Dintre proprietăţile cele mai caracteristice ale fermenţilor se deosebesc termolabilitatea, fidelitatea către schimbul mediului reactiv şi o acţiune specifică exprimată esenţial. La încălzirea de circa 50°C acţiunea fermenţilor scade simţitor, iar la 80°C ei de obicei pierd definitiv proprietăţile lor de catalizatori. Gradul inactivităţii fermentului depinde şi de durata acţiunii termice. Pentru majoritatea fermenţilor, separaţi din celulele şi ţesuturile animalelor, temperatura optimă este de 37–40°C. Activitatea fermenţilor scade brusc în dependenţă de pH-ul mediului. Pentru fiecare ferment există o mărime optimă a mediului pH. Fiecare ferment, de regulă, acţionează la un anumit substrat sau tip de legătură chimică în moleculă.

Fermenţii mucoasei stomacului. Pepsina (Pepsinum). Se produce din stomacul de porc. Mucoasa stomacului, împreună cu stratul submucos se desparte de alte ţesuturi, se spală cu apă caldă (nu mai sus de 40°C), se trece prin maşina de tocat carne şi în vase emailate sau de porţelan se aduce cu soluţie de acid clorhidric de 0,5% din raportul: 4 părţi extragent la o parte de mucozitate. Amestecul se macerează timp de 18 ore la temperatura 40°C, agitîndu-l des. După aceea se strecoară şi filtratul se degresează, agitînd de două ori cu benzen sau eter.

În continuare extractul apos de pepsină se concentrează sub vid la o temperatură nu mai mare de 40°C pînă la extract dens, după ce masa obţinută se amestecă cu zahăr lactic. E mai bine dacă pepsina se separă de substanţe auxiliare. Pentru aceasta la extractul apos se adaugă soluţie de amoniac 0,1 M pînă la mediu slab alcalin, apoi suspensia proaspătă, cu adaus de soluţie de amoniac, cu scopul menţinerii mediului slab alcalin. Suspensia fosfată este obţinută prin amestecarea soluţiei de calciu clorid de 10% cu un volum egal de soluţie de natriu bifosfat cu pH – 5,5. După adausul suspensiei de fosfat lichidul se amestecă şi se lasă pe 5–6 ore. Astfel pepsina, separată din soluţie cu ajutorul amoniacului, se absoarbe la suprafaţă în suspensia fină de calciu fosfat şi ambele cad în precipitat. Pentru a preîntîmpina eluarea (trecerea indirectă a fermentului în soluţie), se toarnă din nou amoniac, cu scopul de a păstra mediul reacţiei necesare. Lichidul se decantează de pe precipitat prin sifonare, precipitatul se agită cu apă purificată, se decantează, după aceea se trece pe filtrul Nutsche şi după spălare se absoarbe. Precipitatul se tratează cu soluţie de acid citric 4%. Prin aceasta calciul fosfat se transformă în calciu citrat insolubil, iar pepsina se filtrează. Precipitatul se spală cu apă, apele de la spălare se unesc la filtrat, după ce se adaugă o cantitate de amoniac 1M, ca lichidul să aibă pH-ul 2,4–2,6. Apoi se aduce o cantitate de cinci ori mai mare de amestec etanol-eter (raport echivalent). Cade un precipitat alb, care se culege pe filtru şi aici se spală mai întîi cu o cantitate de amestec de etanol-eter. După spălare precipitatul se usucă repede într-un curent de aer cald. Această metodă de purificare a pepsinei a fost propusă de A.Ia.Danilevski.

Purificarea pepsinei poate fi efectuată de asemenea prin dializă şi prin salifiere.

După controlul activităţii digestibilităţii pepsina obţinută se diluează cu zahăr lactic pînă la un raport de 1 : 100. Cu acelaşi scop este acceptată

utilizarea zahărului obişnuit. Preparatul obţinut prezintă o pulbere albă sau gălbuie, cu gust slab acriu şi miros slab specific. Este complet solubil în apă (coloid); soluţia este străvezie şi puţin tulbure, însă nu formează precipitat. Mediul soluţiei de 2% este slab acid. Umiditatea în preparat nu este mai mare de 1%. Trebuie să fie lipsit de flora microbiană patogenă, saprofiţii sînt admişi nu mai mult de 2000 colonii într-un gram.

Preparatul se ambalează în borcănaşe de sticlă închise etanş sau în borcănaşe metalice inoxidabile în care se află saci de pergament. Conservarea – la loc uscat şi temperatura de 2 – 15°C. O dată în an se controlează acţiunea sa. Pepsina amestecată cu betaină clorhidrată (1 + 4) este cunoscută sub denumirea de acidin-pepsină *(Acidin-pepsin)*. Livrarea: comprimate cîte 0,5 şi 0,25 g. În stomac betaina clorhidrată se hidrolizează uşor şi se separă acidul clorhidric.

Sucul gastric. Sucurile digestive ale animalelor şi omului trebuie privite ca soluţii de fermenţi naturali, care conţin o cantitate mai mică de impurităţi decît extractele obţinute artificial. Fiind asigurate cu metode progresiste, sucurile, ca preparate medicamentoase, pot fi produse în cantităţi îndestulătoare. Printre aceste preparate poate fi numit sucul gastric natural *(Succus gastricus naturalis)*, obţinut prin metoda propusă de I.P.Pavlov de la cîini sănătoşi. Cu acest scop se fixează fistula stomacală combinată cu esofagotomia. Fiind astfel operaţi, cîinii pot înghiţi bucăţi de carne, iar ele împreună cu saliva cad afară prin gaura esofagului fixată de pielea gîtului şi în stomac nu nimeresc. Sucul gastric "cules" astfel prin hrana imaginară se deosebeşte prin puritatea sa. Ca conservant la sucul obţinut se adaugă acid salicilic în cantitate de 0,03–0,4%.

Preparatul finit prezintă un lichid transparent, incolor, cu gust acriu şi miros specific. Conţine proteine, bunăoară nucleoproteine, fermenţi – pepsina, himozina şi lipaza – şi de asemenea acid clorhidric în cantitate 0,5%; pH-ul 0,8–1,0. Din substanţele neorganice, în afară de HCl, sucul natural conţine cloruri (NaCl, KCl, NH_4Cl), fosfaţi, sulfaţi şi o cantitate neînsemnată de hidrogen tiocionat. Sucul gastric se ambalează în flacoane de cîte 100 ml, se păstrează la temperatura de 2–10°C la loc ferit de lumină. Durata păstrării – 6 luni. Fiind îngheţat, sucul gastric natural elimină precipitat de pepsină, care mai apoi din nou se dizolvă în el la temperatura camerei.

Se foloseşte de asemenea sucul gastric artificial *(Succus gastricus artificialis)* – extract apos al mucoasei stomacului porcinelor, acidulat cu acid clorhidric.

Preparatele enzimelor glandei pancreas. **Pancreatina** *(Pancreatinum).* Pentru a dobîndi pancreatina, pancreasurile proaspete sau îngheţate colectate

de la bovine sau porcine (îndeosebi) se trec prin maşina de tocat carne, se presează şi sucul scurs se precipită cu etanol. Precipitatul se spală cu etanol, eter, se usucă şi se triturează în pulbere. Se controlează activitatea tripsinei şi se diluează cu zahăr lactic pînă se obţine un preparat cu activitate de 25 UA. Randamentul preparatului poate fi mărit, dacă glandele tocate mai întîi vor fi aduse la o aciditate anumită (pH 4,5), adăugînd un amestec tampon, masa se amestecă cu nisip şi se presează. Activitatea proteolitică a preparatului poate fi mărită din contul acţiunii enterochinazei şi a ionului de Ca^{++} ($CaCl_2$).

Preparatul prezintă o pulbere de culoare gălbuie. În apă se dizolvă parţial. Reacţionînd cu proteinele în mediu slab alcalin, preparatul în prezenţa tripsinei se descompune, fiind astfel lipsit de proprietăţile lui fizice. Astfel, cazeina pierde proprietatea de a se precipita cînd soluţia se acidulează, iar gelatina – proprietatea de a forma gel, la răcirea soluţiei, şi vîscozitatea. Acţionînd asupra mucilagiului de amidon, preparatul în prezenţa amilazei îl transformă în zahăr, pierde proprietatea coloidală şi proprietatea de a colora soluţia în albastru cu soluţie de iod. Conservarea: în borcănaşe de sticlă la loc rece şi uscat.

Este întrebuinţat în formă de pulbere sau comprimate la tratarea pancreatitelor şi la dereglările digestive, legate de disfuncţia ficatului şi a pancreasului.

Tehnologia preparatelor enzimelor din pancreasul bovinelor: dezoxiribonucleazei (DRNC), ribonucleazei (RNC), tripsinei, chemotripsinei, inhibitorilor proteazei – pantripinei şi insulinei. Principiul producerii lor se bazează pe faptul că pancreasul tocat se supune autolizei, pentru ce se amestecă cu jumătate de cantitate de apă şi se lasă pe 18 ore la temperatura 12°C. Mai apoi în reactorul dotat cu malaxor el se extrage prin bismacerare cu apă, acidulată cu acid ortofosforic pînă la un pH 2,0–2,5 la temperatura de pînă la 5°C. Prima macerare se efectuează cu o cantitate dublă de apă timp de 16 ore, a doua – cu cantitate ordinară. Extractele se separă de şrot prin centrifugare şi se unesc. Şrotul se foloseşte pentru producerea insulinei, iar din extract se salifiază enzimele cu concentraţii diferite de amoniu sulfat (DRNC şi RNC), adăugînd amoniu sulfat cristalic pînă la un grad anumit de saturare prin amestecare şi răcire. Filtratul se foloseşte pentru obţinerea chimopsinei, tripsinei şi pantripinei. Precipitatul se dizolvă în apă (1 : 4) şi în soluţia apoasă se precipită substanţele balast prin adăugarea de amoniu sulfat. Precipitatul se înlătură, iar la filtrat se adaugă soluţia de natriu hidroxid 5 M pînă la pH 4,5 şi se salifiază DRNC, adăugînd lent soluţia saturată de amoniu sulfat pînă la gradul de saturare 0,4. Precipitatul DRNC se separă şi

se supune purificării mai profunde. Din filtrat se precipită DRNC prin salifiere cu amoniu sulfat pînă la un grad de saturare 0,8. Precipitatul care conţine RNC amorfă se răceşte la temperatura de 4–5°C timp de 40–48 ore, lichidul se sifonează, iar precipitatul se separă pe filtrul Nutsche sau prin centrifugare. RNC obţinută se purifică. Din filtrat, care conţine complexul de enzime, se salifică chemotripsina, tripsina şi pantripina cu amoniu sulfat la gradul de saturare egal cu 0,7.

Din suma enzimelor se obţine chemotripsinogen inactiv. Cu acest scop precipitatul se dizolvă în apă acidulată cu acid sulfuric la un pH 3,0, temperatura nu mai sus de 5°C şi se adaugă încet prin amestecare soluţie de amoniu sulfat. Apoi se adaugă soluţia de natriu hidroxid 5 M pînă la pH 5,0 şi se menţine la temperatura camerei pînă la precipitarea deplină a chemotripsinogenului cristalic.

Din filtrat şi apele de spălare, obţinute după separarea chemotripsinogenului, se separă tripsinogenul prin salifiere cu amoniu sulfat şi acidulare cu acid sulfuric 5 M pînă la pH 3,0.

Filtratul, rămas după separarea tripsinei, se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 2,5 la temperatura 5°C. Din filtratul acidulat prin adaos de magneziu sulfat cristalic se salifică pantripina împreună cu proteinele balast. Ultimele se separă prin coagulare, încălzind soluţia pînă la 90°C timp de un minut şi răcind-o imediat pînă la 20–25°C. Precipitatul substanţelor balast se separă prin filtrare. La filtrat, unit cu apele de spălare, prin amestecare lentă se adaugă amoniu sulfat cristalic şi se precipită timp de 12 ore la temperatura camerei. Ca rezultat se formează două precipitate: amorf şi cristalin. Precipitatul amorf întunecat de pantripină se separă de cel cristalin cu proteine balast. Precipitatul pantripinei se dizolvă în apă şi se dializează. La finele dializei soluţia se filtrează, se standardizează pe reziduu uscat şi acţiunea de inhibare a pantripinei. Se sterilizează prin filtrare, se dozează în flacoane şi se usucă prin sublimare.

Purificarea enzimelor individuale continuă cîteva zile şi constă dintr-un şir de operaţii ce se repetă multiplu.

Salifierea triplă a enzimelor cu amoniu sulfat se efectuează pînă la un grad de salifiere diferit, schimbînd valorile pH-ului. De fiecare dată anterior se separă sustanţele balast precipitîndu-le cu amoniu sulfat de concentraţie mai mică decît cea folosită la salifierea enzimelor, apoi se efectuează recristalizarea de cinci ori a enzimelor. Chemotripsinogenul şi tripsinogenul se activează pînă la obţinerea chemotripsinei şi tripsinei în soluţiile tampon corespunzătoare la temperaturi joase, adăugînd un cristal de tripsină. Desalifierea

enzimelor se face prin dializă prin membrană de celofan. Ionii sulfaţi se precipită cu bariu clorid, iar surplusul ionilor de bariu se separă pe cationitul KU-2. În soluţiile desalifiate ale fermenţilor se stabileşte pH-ul necesar, se determină concentraţia substanţei uscate şi se diluează cu apă purificată, în corespundere cu conţinutul final al substanţei seci în flacoane. Soluţiile diluate se filtrează prin filtrele de sterilizare, se dozează în flacoane şi se supun uscării prin sublimare.

Dezoxiribonucleaza *(Dezoxyribonucleasa)* prezintă o pulbere albă liofilizată, uşor solubilă în apă; valoarea pH-ului soluţiei apoase se află în limitele 3,0–5,5. În soluţiile apoase enzima este insolubilă (termenul valabil 12 ore), sensibilă la temperatură, se inactivează la 55°C. Activitatea se determină prin obţinerea produselor solubile în acid, eliberate de preparat din DNA în condiţii anumite şi se exprimă în UA. În 1 mg de preparat trebuie să fie nu mai puţin de 1 700 UA. Livrarea: în recipiente închise etanş cîte 5, 10, 25 şi 50 mg. Conservarea: în loc uscat, ferit de lumină, la temperatura de pînă la 20°C. Se foloseşte ca remediu de depolimerizare şi lichefierea puroiului, reţine dezvoltarea virusurilor, care conţin DNA (herpes, adenovirus etc.). Se recomandă în formă de aerosoli pentru inhalaţii.

Ribonucleaza amorfă *(Ribonucleasum amorfum)* – pulbere liofilizată albă, hidrosolubilă. Acţiunea se determină biologic după cantitatea de substanţe solubile în acid, eliberate de preparat în urma hidrolizei acidului ribonucleic în condiţii anumite. 1 UA corespunde 1 mg de preparat. Livrarea: în flacoane închise etanş cîte 10, 25, 50 mg. Conservarea: la loc ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 15°C. Folosire locală în formă de aerosoli pentru inhalaţii, intrapleural, intramuscular la boli urmate de procese purulente, la ţesuturi necrotizate.

Chemotripsina cristalină *(Chimotripsinum crystallisatum)* prezintă o pulbere albă, uşor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluţiei apoase de 0,2% în limitele 4,5–6,5. Soluţiile apoase se inactivează uşor. Livrarea: în recipiente închise etanş, care conţin cîte 5 şi 10 mg de chemotripsină cristalină. Conservarea: în loc răcoros (nu mai sus de 10°C), ferit de lumină. Administrarea ca la ribonuclează.

Tripsina cristalină *(Trypsinum crystallisatum)* prezintă o masă poroasă sau pulbere de culoare albă, uşor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluţiei apoase de 0,2% în limitele 3,0–3,5. În soluţiile neutre şi cele bazice preparatul se inactivează uşor. Livrarea: în recipiente închise ermetic sau în fiole cîte 5 şi 10 mg. Conservarea: la temperatura sub 10°C. Administrarea ca la chemotripsină.

Pantripina *(Pantrypinum)* – inhibitor de proteaze (tripsină, chemotripsină etc.) – pulbere liofilizată de culoare gălbuie, uşor solubilă în apă.

Standardizarea biologică prin posibilitatea de a scădea acţiunea tripsinei. 1 g de preparat conţine nu mai puţin de 650 UA. Livrarea: în flacoane închise etanş cîte 6, 12, 15, 20 şi 30 UA. Conservarea: la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 20°C. Administrarea: intravenos în caz de pancreatită.

Preparatele bilei. *Bila conservată medicinală (Chole conservata medicata)* sau biliarina *(Biliarinum).* Preparatul conţine bila naturală a animalelor sacrificate. Bila proaspăt colectată sau amestecul ei cu bila extrasă din vezicula biliară, după menţinerea lor timp de 3 zile la frigider (raportul 3 : 1), se filtrează şi la fiecare litru de bilă filtrată se adaugă amestec de stabilizatori, antiseptice şi mirositoare în următoarele cantităţi: etanol 96% 200 ml, formalină sau lizoform 2 ml, soluţie etanolică de furacilină (1 g de furacilină în 1,5 l etanol de 70%) 20 ml, esenţă mirositoare pînă la 4 ml. Amestecul se agită puternic, după 3 zile de menţinere la temperatura camerei se ambalează în condiţii aseptice în flacoane sterile cîte 250 ml şi se păstrează la 60–63°C timp de 1,15–1,30 ore. Se foloseşte ca compres analgezic la artrite cronice, spondiloartrite ş. a.

Preparatele enzimelor testiculelor. *Ronidaza (Ronidasum)* – preparat ce conţine enzima hialuronidaza. Se produce din testiculele bovinelor sexual mature. Testiculele se tratează cu soluţie de fenol 2% timp de 5–15 minute, se spală minuţios, se scoate membrana şi se trec prin maşina de tocat carne. Testiculele tocate se umplu cu soluţie fiziologică, care conţine 0,25% cloroform în raportul de 1,0 : 0,5 şi se extrage ronidaza, amestecînd conţinutul 35–40 minute. Extractul se separă prin filtrare, precipitatul se stoarce la presa hidraulică, lichidul scurs se uneşte cu extractul, se împarte în casete din inoxi, se usucă prin sublimare. Preparatul uscat se macină prin moara cu bile, se divizează în recipiente de 5 şi 10 g, se închid etanş. Păstrarea: la loc ferit de lumină la temperatura camerei. Se administrează la tratarea cicatricelor (combustice postoperatorii) contracturilor articulare.

Lidaza *(Lidazum)* este un preparat cu acţiunea hialuronidazei. Substratul specific al hialuronidazei este acidul hialuronic, ce face parte din grupa mucopolizaharidelor (mucopoliglucidelor). Însemnătatea lui biologică constă în aceea, că el este o substanţă liantă a ţesutului conjunctiv. Hialuronidaza descompune acidul hialuronic în glucozamină şi acid glucuronic astfel micşorînd vîscozitatea hialuronidazei ce măreşte penetraţia ţesuturilor, uşurînd mişcarea lichidelor în spaţiul intercelular.

Pentru prepararea lidazei testiculele bovinelor tocate se tratează cu 0,1 M soluţie de acid acetic în raport de 1 : 2 la temperatura 10°C şi se amestecă 4 ore. Lichidul de deasupra se separă şi cu acetonă se precipită hialuronidaza. Precipitatul se dizolvă în apă şi procesul precipitării cu acetonă se repetă de 3 ori. Precipitatul purificat al hialuronidazei, eliberat de acetonă, se dizolvă în apă, se filtrează prin filtre de sterilizare în flacoane, cu conţinut de 64 UC de substanţă sterilă şi se usucă prin sublimare.

Preparatul prezintă o masă poroasă de culoare galbenă-deschis sau aurie, uşor solubilă în apă. Conservarea: la loc ferit de lumină, la temperatura de pînă la 15°C. Livrarea: în fiole a cîte 0,1 g de substanţă sterilă. Înainte de administrare conţinutul fiolei se dizolvă în 1 ml soluţie de novocainã 0,5%. Administrarea: intramuscular sau subcutanat pentru ramolierea cicatricelor, înlăturarea sau micşorarea contracţiilor, absorbţia hematoamelor.

Preparatele aminoacizilor. Din această grupă de preparate fac parte aminopeptida *(aminopeptidum),* hidrolizina L–103 *(Hydrolysinum L–103),* hidrolizatul de cazeină *(Hydrolysatum cazeini)* ş. a.

Hidrolizina L–103 (Hydrolisinum L–103). Preparatul se obţine în urma hidrolizei acide a proteinelor din sîngele bovinelor. În reactor se încarcă 100 kg de produs (sînge şi cheaguri de sînge fragmentate), se toarnă 175 l de apă pură şi 28 kg acid clorhidric cu o densitate de 1,18–1,19 şi se efectuează hidroliza la temperatura 115–120°C timp de 3 ore fiind amestecate. Sfîrşitul hidrolizei se determină după conţinutul azotului din amine (nu mai puţin de 40% faţă de azotul general). Hidrolizatul acid se filtrează şi pentru neutralizare se trece prin vase speciale, pline cu răşini schimbătoare de ioni; pH-ul hidrolizatului după neutralizare trebuie să fie în limitele 6,6–7,4. Pentru eliminarea hidrolizatului din stratul de răşini, prin el se trece apă pură. Hidrolizatul neutru se sterilizează în autoclavă la presiunea de 1,2 atm. timp de 30 min. sau la presiunea de 1 atm. timp de o oră. La hidrolizatul steril se aduce soluţia sterilă de glucoză din raportul 20 g substanţă la 1 l hidrolizat, după ce hidrolizatul se filtrează prin filtrul Salnikov.

Hidrolizatul se dozează steril în fiole sau flacoane închise etanş cîte 0,25 şi 0,5 l.

Hidrolizatul de cazeină (Hydrolysatum cazeini). Preparatul se obţine în urma hidrolizei acide a cazeinei. Conţine toţi acizii nesubstituiţi şi se utilizează concomitent cu hidrolizina, ca sursă de proteine pentru nutriţia parenterală.

14.1.6. Preparatele cu acţiune-nespecifică

Pantocrina (Pantocrinum) – extract alcoolic din coarnele (pantele) tinere ale cerbului cu pete sau maralului. Pantele mai întîi se opăresc cu vapori acuţi, se curăţă de lînă şi piele, se taie cu un ferăstrău disc în bucăţi cu grosimea 3–4 mm, mai apoi se mărunţesc în pulbere groscioară cu dezintegratorul. Pantele mărunţite se extrag de patru ori timp de trei zile cu 50% etanol acidulat cu acid acetic (0,5%). Se amestecă periodic. Extragentul se ia din raportul la 1 kg de produs 3,5 l pentru prima extracţie, 3 l – pentru cea de a doua, 2,5 pentru cea de a treia şi 2 l pentru ultima. Extractele se sedimentează la temperatura de circa 0°C timp de 3–5 zile pentru a le purifica de proteine, după aceea ele se filtrează şi se aduce o aşa cantitate de etanol de 50%, ca volumul preparatului să fie de 9 l la fiecare kilogram de pante. Apoi se controlează pH-ul extractului, care trebuie să fie în limitele 5,4–5,8. În caz de necesitate se adaugă acid acetic sau natriu hidroxid. Reziduul uscat trebuie să fie în limita 0,65–0,85%. După aceasta soluţia se filtrează şi se ambalează în fiole de 1 ml sau în flacoane de cîte 50 ml. În cazul de la urmă la extract se adaugă pentru miros o esenţă din raportul 1 ml la 1 l de preparat. Pantocrina se foloseşte în caz de neurastenie, surmenaj genital, hipotonie, impotenţă sexuală, miastenie cardiacă. Remediul este împrumutat din medicina chinezească, unde pantele sînt foarte populare; se întrebuinţează ca pulberi şi infuzii (pe apă şi etanol).

Rantarina (Rantarinum) este un extract etanolic din pantele renului recomandat cu scop curativ şi profilactic în aceleaşi cazuri ca şi pantocrina. Extractul fluid (1 : 1) din pantele cerbilor nordici masculi se obţine prin repercolare cu etanol 40%. Prezintă o soluţie opacă, de culoare cafenie-deschis cu miros specific. Se foloseşte ca substanţă iniţială pentru prepararea comprimatelor: rantarină – 0,5 ml, zahăr lactic – 0,2 g, substanţe auxiliare (amidon, talc, calciu stearat) – pînă la obţinerea comprimatelor cu masa 0,25 g.

Vitohepatul (Vitohepatum) – extract apos purificat din ficatul proaspăt al bovinelor. Ficatul tocat se tratează de două ori cu soluţia tampon fosfat (valoarea pH-ului 7,5–8,0), încălzind şi amestecînd de fiecare dată timp de o oră. La începutul extracţiei timp de 15 min. temperatura se ridică pînă la 110–120°C. Prelucrarea termică (coagularea) eliberează extractul de proteine. Extractul apos se separă prin filtrare sau centrifugare şi presarea ulterioară a fazei solide la presa hidraulică. Extractele se unesc, se răcesc pînă la 18–20°C, se adaugă amoniu sulfat cristalic, se amestecă şi se lasă să se sedimenteze timp

de 24 ore. Precipitatul amorf obţinut se separă de faza lichidă prin filtrare, apoi se dizolvă în etanol de 70%, încălzind pînă la temperatura 60°C. Soluţia se concentrează sub vid pînă la 1/15 parte din volumul iniţial, se degresează cu eter. Substanţele active se adsorb pe cărbune activat. Desorbţia se efectuează cu etanol 77%. Eluatul se vaporizează în vid la temperatura 18–30°C pînă la separarea deplină a etanolului. Extractul apos se filtrează prin filtre de sterilizare şi se divizează în fiole cîte 2 ml.

Vitohepatul prezintă un lichid transparent de culoare galbenă, valoarea pH-ului 5,0–6,0, conservant – fenol (0,25–0,3%). Standardizarea după ciancobalamină (vitamina B_{12}) – 10 μg/1 ml. Preparatul conţine de asemenea acid folic şi alţi factori antianemici. Conservarea: la loc ferit de lumină la temperatura nu mai sus de 20°C, îngheţarea este interzisă. Administrarea: remediu antianemic.

14.2. ENZIME SINTETIZATE PE CALE MICROBIOLOGICĂ

Obţinerea enzimelor din culturile microorganismelor este cu perspectivă, deoarece sursa de materie primă este nemărginită – micobacteriile şi actinomicetele. Posibilităţi mari se deschid la selectarea şi mutageneza artificială a producătorilor pentru biosinteza dirijată a enzimelor speciale. Metodele biosintetice se deosebesc prin randamentul mare din contul capacităţii microorganismelor de a se înmulţi intens. Se cunosc bacterii, care se divizează fiecare 30–60 minute, ca rezultat are loc o cumulare activă a produselor necesare în biomasă sau mediul cultural. De aceea, cu toate că au un şir de factori limitanţi, metodele biotehnologice sînt economic mai eficace decît metodele de obţinere a substanţelor biologic active din produsul animalier deficitar şi costisitor.

Procesul biotehnologic include un lucru mare de pregătire: purificarea şi sterilizarea aerului, vaselor şi aparatelor; pregătirea mediului nutritiv pentru biosinteză şi sterilizarea lui; cultivarea materialului de însămînţare a culturii iniţiale. Însămînţarea mediului nutritiv de producere şi dezvoltarea microorganismelor (producătorilor de enzime) se face în fermentatoare. Cultivarea microorganismelor se efectuează în general prin metoda profundă în mediul nutritiv lichid la valori stricte de pH, timp şi temperatură, suflînd aer steril. Majoritatea enzimelor de provenienţă industrială se atribuie la cele excelulare, de aceea se cumulează în lichidul cultural ce micşorează considerabil separarea lor (fig. 111). Lichidul cultural se separă de la particulele

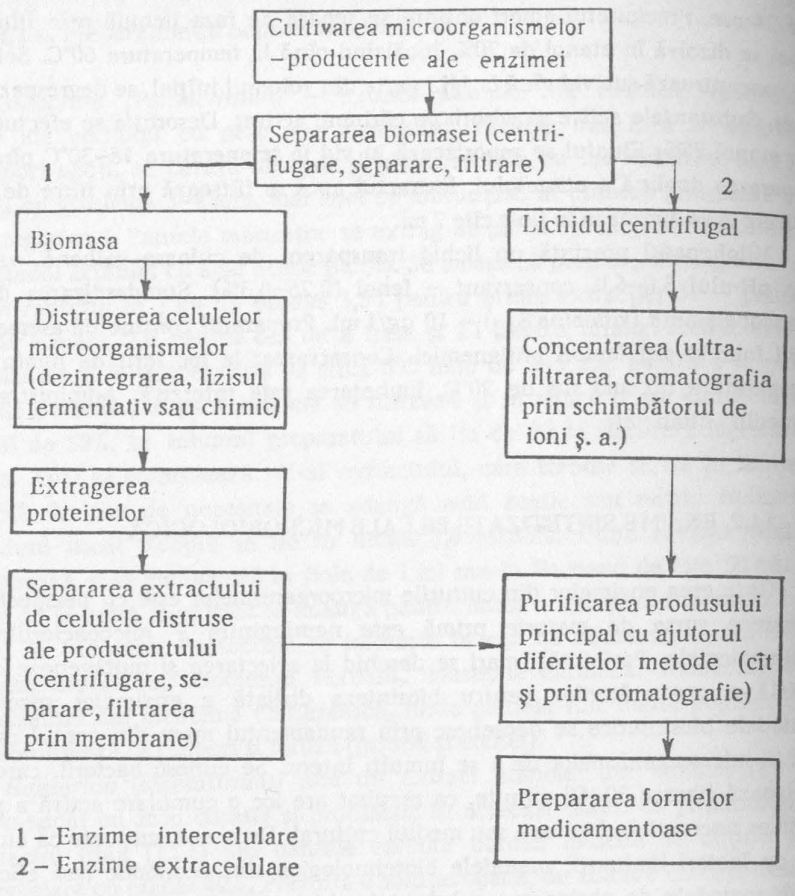


Fig. 111. Schema de obţinere a enzimelor prin metodele biotehnologice

miceliului filtrîndu-l prin materiale sintetice întrebuinţate în industria alimentară şi sînt stabile mecanic şi chimic. Pentru a uşura procesul de filtrare se foloseşte un strat de filtrare suplimentar, din materiale care au proprietăţi hidrodinamice înalte – pierlitul, cărbunele activat ş. a. Pentru ridicarea calităţii filtratului după culoare şi transparenţă se recurge la coprecipitarea particulelor substanţelor fin dispersate ale miceliului şi salifierea substanţelor balast cu amoniu sulfat. Limpezirea soluţiilor se face microfiltrînd prin membrane cu diametrul porilor în limitele 0,45–0,8 μm. Micşorarea contaminării microbiene se efectuează filtrînd în condiţii sterile prin membrană cu dimensiunile porilor 0,1–0,3 μm.

La producerea izoenzimelor (intercelulare), scopul principal este colectarea celulelor, care conţin enzima, şi spălarea lor posterioară cu soluţie tampon. Rezultatele cele mai bune de separare a celulelor se ating microfiltrînd prin filtrele cu membrane cu diametrul porilor de 0,45 μm. Se efectuează într-un torent tangenţial, cînd lichidul filtrant se alimentează sub un unghi neînsemnat faţă de suprafaţa membranei, ce permite de spălat continuu stratul de particule, strînse pe suprafaţa lui. Înlăturarea lor are loc de asemenea pe contul vitezei mari de alimentare a soluţiei iniţiale în sistemul de filtrare. Astfel se prelucrează cantităţi mari de soluţii şi se obţin suspensii bogat concentrate.

Următoarea etapă de eliminare a enzimelor intercelulare (bunăoară, asparaginaza, penicilinaza) este distrugerea celulelor prin dezintegrarea lor mecanică, hidrodinamică, ultrasonoră sau a lizei cu ajutorul fermenţilor şi altor metode. Se purifică soluţiile microfiltrînd prin filtre cu membrane cu dimensiunea porilor 0,22 μm. Deoarece produsul necesar este filtratul, o dată cu filtrarea în flux tangenţial se foloseşte şi filtrarea obişnuită prin filtre-cartuş. Enzimele se separă din soluţii atît prin fracţionarea cu săruri neutre şi solvenţi, cît şi prin precipitarea izoelectrică.

Una din metodele progresive de puritate este ultrafiltrarea, care permite de efectuat separarea în corespundere cu dimensiunea moleculelor sau a masei moleculare a substanţelor. Caracteristica principală a membranei pentru ultrafiltrare este limita medie de separare deplină a particulelor proteinelor globulare, care nu trec prin membrană. Existenţa unui şir de membrane cu limitele de separare de la o mie pînă la 1 mln. daltoni (de obicei 1, 10, 30 mii şi 1 mln.) permite de a separa diferite amestecuri, de a purifica, concentra şi desalifia produsul necesar. Ultrafiltrarea se efectuează într-un flux tangenţial, desalifierea sau separarea impurităţilor micromoleculare (m.m. sub limita separării de către membrană) – în regimul diafiltrării, adică în condiţiile volumului constant de lichid ce se filtrează, pe contul substituirii filtratului cu un volum egal de apă sau soluţie tampon.

O însemnătate deosebită în tehnologia eliminării şi purificării enzimelor au metodele cromatografice. Ele includ filtrarea-gel sau cromatografia prin excluziune, cînd timpul ieşirii substanţei din coloana cromatografică depinde de dimensiunea moleculelor lui sau masei moleculare (moleculele mai mari nu intră în porii sorbentului şi se eluează mai degrabă); cromatografia prin schimbul de ioni, separarea bazată pe deosebirea încărcăturilor sumare ale substanţelor prezente la mărimea pH-ului dat (substanţele cu încărcături mari se menţin mai puternic şi se eluează mai tîrziu); cromatografia inversă a

fazelor sau cea hidrofobă, prin care substanţele hidrofobe se leagă mai puternic de suprafaţa sorbentului şi se eluează mai tîrziu.

La purificarea fermenţilor se aplică una sau mai multe din metodele separării cromatografice indicate.

Pentru eliminarea şi purificarea enzimelor este cu perspectivă cromatografia, separare pe baza căreia unul din componentele amestecului posedă posibilităţi crescute de a se lega cu ligandul, unit prin legătură covalentă cu purtătorul inert. Trecînd prin coloana cu amestec de proteine sau lichid cultural, plină cu asemenea sorbent, moleculele compusului care posedă afinitate cu ligandul se reţin în coloană, pe cînd altele se eluează cu ajutorul soluţiei tampon, uneori cu adaos de un oarecare solvent.

14.2.1. Preparatele enzimelor sintetizate microbiologic

Terilitina (Terrilytinum) – preparatul conţine enzima proteolitică purificată, obţinută din cultura ciupercii mucegaiului *Aspergillus terricola*. El prezintă prima enzimă medicamentoasă de provenienţă microbiologică. Ca şi majoritatea preparatelor proteice de provenienţă microbiologică, este un preparat complex, prezentat prin trei proteaze, dintre care principalul conţinut, circa 90%, îl are proteaza–1. Masa moleculară a terilitinei este de 26 800, limita stabilităţii între valorile pH-ului 4,0–9,0.

Terilitina prezintă o pulbere liofilizată sau o masă poroasă albă, uşor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluţiei de 1% între 4,8–6,5; activitatea exprimată în unităţi proteice (UP) trebuie să fie nu mai mică de 2 în 1 mg. Preparatul se livrează în flacoane de cîte 200 UP, conservarea: lista B, la loc uscat, ferit de lumină la temperatură nu mai mare de 4°C.

Se administrează extern şi în formă de injecţii pentru scindarea exsudatelor purulente, ţesuturilor necrotizate, la tratarea leziunilor purulente, arsurilor, bolilor căilor respiratorii.

Oraza (Orazum) – complex de enzime amilolitice (amilaza, maltaza) şi proteice, obţinute din cultura ciupercii *Aspergillus oryzae*. Preparatul prezintă o pulbere amorfă de culoare galbenă-deschis pînă la galbenă-închis, solubil în apă, stabil în intervalul pH-ului 2,5–9,0. Pentru uz medical se prepară din produsul tehnic amilozizina-PH al culturii superficiale uscate şi pulverizate a ciupercii *Aspergillus oryzae*, obţinută prin extragerea cu apă şi purificarea posterioară fracţionată cu solvenţi organici. Preparatul se livrează sub formă de granule cîte 100 g în borcănaşe de sticlă. Conservarea: la

loc uscat şi rà oros. Folosirea: la deregrările digestiei, care decurg cu inhibiţia funcţiilor glandelor gastrice.

Solizimul (Solizymum) – preparat enzimal cu acţiune lipolitică, obţinut din cultura ciupercii *Penicillum solutum*. El prezintă o pulbere higroscopică de culoare brună-deschis, cu miros slab specific, parţial solubil în apă şi practic insolubil în etanol, cloroform, eter. Limita stabilităţii între valorile pH-ului 6,5–9,5. Acţiunea preparatului se determină prin posibilitatea de a hidroliza emulsia uleiului de măsline şi se exprimă în unităţi lipolitice (UL).

Solizimul se livrează în comprimate cu conţinutul 20 000 UL. Comprimatele se obţin prin granularea solizimului cu zahăr cu ajutorul soluţiei PVP 5% în cloroform în instalaţii cu pat fluidizat, se usucă la temperatura nu mai sus de 40°C, se acoperă cu film din acetilftalilceluloză în soluţia de etanol şi acetonă prin adăugarea substanţelor colorante. Din cauza filmului comprimatele elimină fermentul numai în partea superioară a intestinului. Conservarea: la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 4°C. Se foloseşte la bolile cronice ale tractului gastrointestinal şi pancreatite.

Streptoliaza (Streptoliazum) – preparat, care conţine enzima streptochinaza, obţinută din cultura *B*-streptococului, *B*-homolitic al grupei C.

Preparatul liofilizat este o masă poroasă albă, uşor solubilă în apă. Acţiunea streptoliazei se exprimă în UA. Drept unitate de acţiune se ia cantitatea, care lizează în anumite condiţii un cheag de fibrină, obţinut din amestecul soluţiilor de fibrinogen şi trombină. Se livrează în fiole a cîte 250 000 şi 500 000 UA. Se conservează la temperatura de 4–10°C. Se foloseşte în calitate de remediu fibrinolitic (trombolitic). Neajunsul preparatului este stabilitatea insuficientă în organism: perioada de înjumătăţire biologică a streptochinazei alcătuieşte 20–80 min., de aceea preparatul se administrează intravenos (în cazuri necesare – intraarterial) picătură cu picătură timp de 16–18 ore. Acţiunea imună înaltă este cauza efectelor secundare (febră, reacţii alergice). Preparatul streptochinaza, lipsit de neajunsurile de mai sus, a fost obţinut prin imobilizare pe matriţă hidrosolubilă poliglucidă (vezi streptodecaza).

Asparaginaza (Asparaginazum) – L-asparaginaza *(L-asparagin-aminohidrolază)* – enzimă care descompune asparagina în acidul asparaginic şi amoniac. Se produce de diferite tulpini de colibacili *(Escherichia coli)*. Enzima prezintă o pulbere amorfă, uşor solubilă în apă şi în soluţia izotonică de natriu clorid. În calitate de stabilizator conţine glicerol. Acţiunea se exprimă în unităţi internaţionale (UI). Ca UI este primită cantitatea de enzimă care eliberează 1 µmol de amoniac din asparagină timp de 1 min. Preparatul se livrează în formă liofilizată în flacoane care conţin cîte 3 000 şi 10 000 UI de L-asparagi-

nază pentru injecţii. Se păstrează în lista B, la temperatură nu mai sus de 10°C. Se foloseşte la tratarea leucozei acute de tip mieloblastic. Acţiunea se bazează pe faptul că unele celule cu leucoză nu sintetizează asparagina şi de aceea trebuie administrată din exterior, bunăoară cu hrana. Administrarea L-asparaginazei permite să se limiteze artificial pătrunderea în tumoare a aminoacidului indicat şi inhibă dezvoltarea ei.

Penicilinaza *(Penicillinazum)* – enzimă produsă de tulpina *Bacillus lecheniformis* 749/S. Pulbere albă amorfă, uşor solubilă în apă. Acţiunea preparatului se exprimă în UA. Ca UA se ia cantitatea ei minimă, care poate inactiva 10^{-7} mol (circa 60 UA – de benzilpenicilină în 1 ml soluţie tampon fosfat timp de 1 oră la temperatura 37°C). Preparatul se livrează în flacoane închise etanş sau fiole cîte 500 000 şi 1 000 000 UA. Conservarea: la temperatura camerei. Se utilizează ca antialergen şi la şoc anafilactic, provocat de preparatele penicilinei.

14.2.2. Enzime imobilizate

14.2.2.1. Imobilizarea: principiul şi metodele

Imobilizarea enzimelor poate fi determinată ca încorporarea moleculei enzimei într-o oarecare fază izolată, care este separată de faza soluţiei libere, însă are posibilitatea de a se schimba cu moleculele substratului efectorului sau al inhibitorului aflat în ea. Concentraţia acestor substanţe se măsoară în soluţia liberă. Faza enzimei (fig. 112) de obicei este insolubilă în apă şi deseori prezintă un polimer macromolecular hidrofil (de exemplu, celuloza). Încorporarea enzimei în celuloză se efectuează prin diferite metode: enzima poate fi legată covalent cu această fază, adsorbată pe ea ori fizic inclusă în ea.

Natura preparatului enzimei imobilizate, probabil, depinde de caracterul fazei ce conţine enzima. De exemplu, deseori molecula enzimei ce se imobilizează se leagă covalent cu polimerul insolubil, bunăoară, cu celuloza sau poliacrilamida. Polimerul poate fi în formă de pulbere sau de peliculă. Uneori moleculele enzimelor se unesc cu legături covalente între ele ori cu o proteină indiferentă; astfel ele formează un polimer enzimatic activ, dar insolubil. O altă metodă de fixare a enzimei cu polimerul constă în utilizarea forţelor electrostatice ori a altor mecanisme necovalente de legătură. Pe de altă parte, nu este absolut necesar ca enzima să fie fixată pe polimer, ea poate fi reţinută în polimer. Astfel polimerul formează în jurul enzimei o matriţă de forma

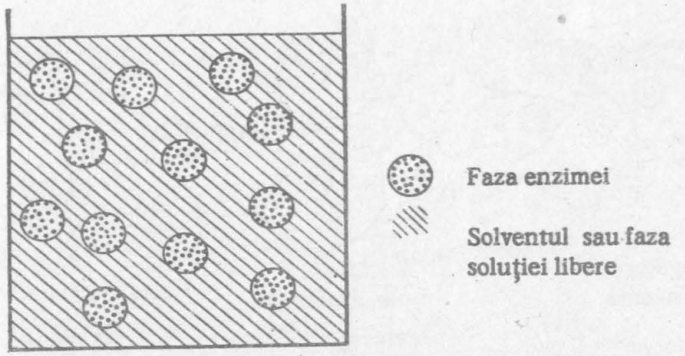


Fig. 112. Schema sistemului bifazic cu enzimă imobilizată

sitei, ochiurile căreia sînt atît de mici, încît molecula fermentului nu se poate descurca din iţele sitei, dar totodată sînt destul de mari pentru pătrunderea substanţelor micromoleculare. Una dintre variantele acestei metode stă la baza folosirii stratului fosfolipidic binar în calitate de fază enzimatică. În cazul dat enzima se poate afla în soluţia apoasă, înconjurată de bariera fosfolipidică (lipozom), ori într-adevăr să fie "dizolvată" în spaţiul stratului binar hidrofob.

În fig. 113 sînt prezentate schematic toate aceste metode de imobilizare a enzimelor.

Imobilizarea deseori duce la schimbarea spontană a parametrilor măsuraţi ai reacţiei de fermentare. Aceasta se referă, bunăoară, la viteza maximală a reacţiei, constanta Mihaelis, temperatura optimă şi pH-ul optim, acţiunea inhibitorilor. Gradul şi natura acestor schimbări depind nu numai de metoda imobilizării folosită, dar şi de tipul reacţiei de fermentare. Anomaliile amintite prezintă un interes deosebit pentru biochimie, care tinde să folosească enzimele imobilizate ca model de funcţionare a enzimelor în celula vie, şi în acelaşi timp îl irită permanent pe tehnolog, care doreşte să întrebuinţeze enzimele imobilizate în calitate de catalizatori cu efect specific şi uşor regeneraţi.

Legătura covalentă cu polimeri activaţi. Imobilizarea fermenţilor prin legătura lor covalentă cu polimeri activaţi este, probabil, metoda cea mai răspîndită, deoarece, cu toate că prezintă dificultăţile sale, ea permite să se obţină enzime imobilizate, legate dur cu polimerul suport. În practică se folosesc un şir de derivaţi polimeri şi metode chimice de unire la ei a enzimelor. Ne vom referi numai la un exemplu.

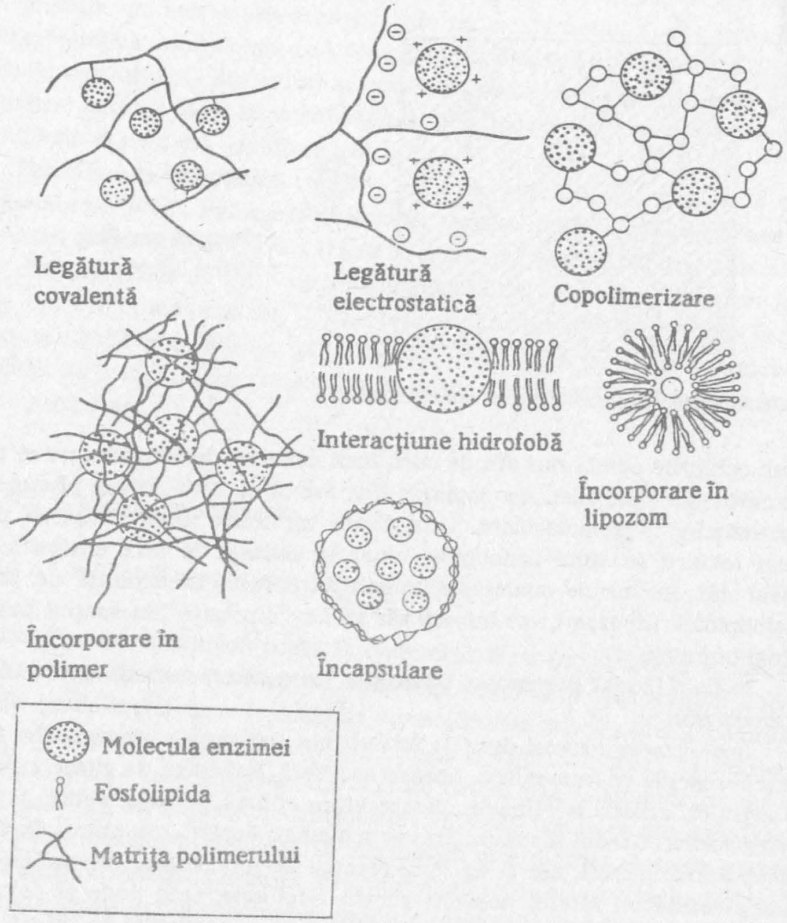
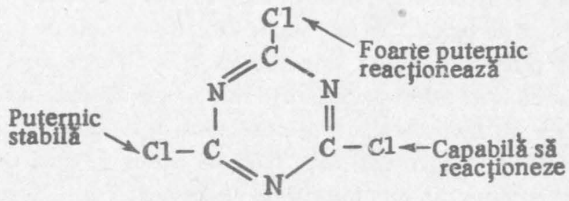


Fig. 113. Metodele posibile de imobilizare a enzimelor

Folosirea moleculelor de legătură. Utilizînd în calitate de polimer suport celuloza, este mai convenabil a nu lega la ea grupa reacţionară, ci a lega moleculele de celuloză şi enzimă cu ajutorul unui oarecare "pod" chimic. Molecula în rol de pod trebuie să fie de dimensiuni mici şi după unirea cu celuloza să mai păstreze încă o grupă funcţională, capabilă să intre în reacţie cu enzima. Acestor cerinţe corespunde, bunăoară, triclortriazina, care are trei legături de reacţionare C– Cl :



Triclortriazina

Altă substanţă, folosită pe larg în calitate de pod, este aldehida glutarică, care are două grupe de aldehide pe ambele capete ale lanţului $(CH_2)_3$: $OHC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO$. Aceste grupe în mediul neutru al pH-ului reacţionează cu aminogrupele libere. Astfel, un capăt al moleculei de aldehidă glutarică poate fi legat de purtător, iar altul – de enzimă.

Polizaharidele nu sînt purtători ideali pentru imobilizarea fermenţilor, deoarece au un şir de lacune serioase. Ele sînt atacate uşor de flora microbiană. De aceea savanţii au căutat şi alţi polimeri suporturi, care ar fi fost hidrofili şi rezistenţi la microfloră. Dintre ei pot fi numiţi copolimerul etilenei şi anhidridei maleice. Mai tîrziu au fost propuşi derivaţii poliacrilamidei.

Copolimerizarea cu ajutorul reagenţilor multifuncţionali. Reagenţii multifuncţionali pot fi folosiţi nu numai pentru adiţia moleculelor fermentului la celuloză sau alţi polimeri, dar şi pentru cuplarea moleculelor enzimelor una de alta. Deşi o astfel de matriţă poate fi alcătuită numai din moleculele fermentului, din punct de vedere economic, de obicei, este mai convenabil a obţine copolimeri ai enzimelor cu proteina inertă, bunăoară cu albumina, pentru a mări volumul final al produsului.

Dintre reagenţii multifuncţionali se foloseşte pe larg aldehida glutarică. Ea este folosită pentru prepararea peliculelor enzimelor cusute de-a curmezişul cu dimensiuni de pori cerute. Pentru aceasta enzima mai întîi se absoarbe pe peliculă din nitrat de celuloză, apoi cu ajutorul aldehidei glutarice moleculele enzimei se cos una cu alta în jurul fibrelor nitrátului de celuloză. Mai departe nitratul de celuloză poate fi înlăturat prin dizolvarea lui în metanol, după aceea rămîne pelicula, alcătuită numai din enzimă.

Neajunsul principal al acestor metode este că reagenţii bifuncţionali deseori foarte uşor reacţionează cu centrul activ al enzimei, astfel inactivînd-o.

însă, în acele cazuri, cînd atare lucru poate fi evitat, de exemplu prin blocarea inversă a centrului activ, metoda dă rezultate suficiente.

Adsorbţia fizică. Cea mai veche dintre metodele de imobilizare a enzimelor folosită pînă în prezent este adsorbţia lor fizică fără legătură covalentă. Efectuarea unei astfel de adsorbţii este foarte simplă: adsorbentul şi enzima se amestecă un timp oarecare în ansamblu. Însă randamentul enzimelor legate (la unitate de adsorbent) este mic, de aceea enzima deseori se inactivează parţial sau total. Au fost folosiţi un şir de adsorbenţi. Sorbţia poate avea loc cu ajutorul legăturilor ionice, hidrofobe şi hidrogene şi,de asemenea,din contul forţelor Van der Waals.

Cu părere de rău, folosirea adsorbţiei fizice pentru imobilizarea enzimelor este legată de dezavantajul acestei metode, care poate fi caracterizat astfel: ce uşor se procură, uşor se pierde. În cazul dat natura inversă de legătură a enzimei cu suportul poate duce în momentul cel mai principal la desorbţia ei. Una din cauzele care duc deseori la desorbţia enzimei serveşte adausul la ea al substratului. Atare proces este foarte greu de evitat, deoarece alţi factori care duc la desorbţie, aşa ca, varietatea pH-ului, temperaturii, forţei ionice, pot fi controlaţi, dar nici o enzimă nu funcţionează fără substratul ei. E de menţionat că, deşi există această limitare, anume metoda fizică de adsorbţie a fost folosită prima dată pentru întrebuinţarea comercială a enzimelor imobilizate.

14.2.2.2. Utilizarea enzimelor imobilizate

Enzimele imobilizate se întrebuinţează cu scop analitic: electrozi enzimici şi analizatori automaţi; cu scop de tratare a diferitelor boli: substituirea fermenţilor, pe cale de administrare a enzimelor, tratare cu fermenţi; folosirea în industrie şi cu scop preparativ: reactoare enzimatice (cu acţiune periodică şi reactoare curgătoare), procese industriale (separarea D, L-aminoacizilor), siropuri cu conţinut mărit de fructoză, transferarea amidonului în glucoză, prelucrarea laptelui, modificarea antibioticelor, utilizarea proteazei, producerea aminoacizilor ş. a. Ne vom opri pe scurt la folosirea enzimelor imobilizate cu scop curativ.

Enzimele se folosesc ca substanţe medicamentoase sau pentru a substitui enzimele ce lipsesc în ţesuturi ca dereglare genetică ori din alte dereglări, sau în calitate de agenţi, care descompun specific produsele toxice ale metabolismului în organismul uman al bolnavului.

Substituirea enzimelor. Cunoaştem un şir întreg de boli, legate de lipsa uneia sau altei enzime din cauza diferitelor defecte genetice sau dereglări ale ţesuturilor. Exemplele condiţionate genetic de insuficienţa enzimelor includ o clasă mare de boli lizozomic dobîndite, la care în lizozomi lipseşte un oarecare ferment şi substratul lui se acumulează în celulă, ce deseori duce la urmări letale. Tot aici intră şi bolile care se caracterizează prin lipsa unei enzime, ce ia parte la un proces metabolic sau altul. Bunăoară, în cazul favismului lipseşte glucozo-6-fosfatdehidrogenaza eritrocitelor.

Dereglările ţesuturilor, mai ales ale ficatului şi rinichilor, pot duce la acumularea în organism a epurărilor vitale toxice, de exemplu,a ureei.

Procesul unor astfel de boli se poate regla prin administrarea enzimelor solubile, obţinute de la izvoare heterogene (ca enzimă bacteriană). Însă, astfel procedînd, apar mai multe probleme decît se rezolvă. Proteinele enzimei heterogene numaidecît vor duce la reacţii alergice, ce pot avea sfîrşit letal. În afară de aceasta, enzima solubilă deseori este instabilă şi foarte repede se elimină din organism cu ajutorul sistemului imunologic natural. Ambele complicaţii pot fi evitate prin imobilizarea enzimei, ce va preveni reacţiunea ei cu sistemul imun, şi de asemenea va stabiliza şi apăra enzima. În principiu, cea mai comodă formă de imobilizare este încapsularea ei în materialul polimerului, care este lipsit de proprietăţi antigene, bunăoară nailonul sau colodiul. Alegerea concretă a metodei depinde însă de modul de administrare a enzimelor imobilizate în organism. Astfel, în cazul administrării adevărate este mai convenabil de folosit polimer ce se descompune în ţesutul vital, iar cînd enzima imobilizată se află într-un şunt situat în afara organismului, atunci e mai bine de folosit polimeri vinilici.

Căile de administrare a enzimelor. Metoda de administrare a enzimei depinde, în primul rînd, de locul unde se află substratul enzimei date în organism şi,în rîndul al doilea,cît de repede toxina atinge indicele grav în lipsa tratamentului. Dacă substratul (de exemplu,ureea în cazul disfuncţiei ficatului sau a rinichilor) se află în lichidul extracelular, atunci enzimele imobilizate se pot introduce intern ori de aranjat într-un şunt situat în afara organismului, iar metoda folosită în cazul dat va depinde de viteza de acumulare a substratului. Folosirea şuntului aflat în exteriorul organismului este necesară, probabil, atunci cînd acumularea substratului are loc destul de încet şi eliminarea lui poate fi efectuată nu zilnic, ci bunăoară, o dată pe săptămînă sau în lună. Cînd substratul trebuie înlăturat continuu, fermentul se introduce intern. Dacă, însă, substratul se află complet în interiorul celulelor, cum este cazul bolilor lizozomice dobîndite, atunci enzima imobilizată trebuie introdusă nu

numai în organism, însă trebuie de procedat astfel, încît ea s-ar adsorbi specific de celulele-ţintă bolnave. Singura sursă practică în cazul dat este introducerea în circuitul sanguin a enzimei imobilizate cu un program de legătură specifică cu celula-ţintă. Forma de imobilizare mai progresistă în atare caz este încorporarea enzimei în lipozom. Însă ficatul şi splina,de obicei,separă din circuitul sanguin lipozomii nemodificaţi în ansamblu cu enzimele încorporate în ei.

Tratarea cu enzime imobilizate. Această metodă se deosebeşte de metoda substituirii prin faptul că,tratînd bolnavul,în organism se introduce enzima care lipseşte sau nu-i suficientă pentru el. Problema principală la administrarea unei astfel de enzime constă în efectuarea unui control asupra decurgerii bolii prin schimbul condiţiilor mediului intern al organismului. O metodă eficientă în cazul dat poate servi folosirea asparaginazei pentru tratarea unor forme de leucoză. Celulele sănătoase sintetizează asparagina, însă unele celule atacate de leucoză sînt lipsite de această proprietate şi nu pot creşte fără de asparagină care nimereşte din sînge. Adaosul de asparaginază imobilizată în sînge sau în spaţiul interstiţial duce la micşorarea concentraţiei asparaginei în sînge pînă la un nivel minim, în urma căruia celulele atacate de leucoză se distrug de inaniţia (foamea) asparaginei.

Asparaginaza trebuie imobilizată în aşa formă, care s-ar descompune în organism prin încorporarea ei în lipozomi sau în capsule din acid polilactic. Administrarea fermentului poate fi efectuată intravenos sau intraperitoneal.

Exemplu de imobilizare prin legătura electrostatică a amiloglucozidazei cu DEAE-sefadex. În principiu forma cea mai simplă de imobilizare a enzimelor este legătura lor cu polimerul pe contul forţelor electrostatice. Această metodă, de obicei, se foloseşte cînd enzima şi matriţa polimerului poartă încărcături electrice diferite. Legăturile sînt trainice,dacă indicele izoionic al enzimei se află departe de acea limită a pH-ului, unde se manifestă acţiunea lui. Pentru a preîntîmpina desorbţia fermentului trebuie de controlat atent mărimea pH-ului şi a forţei ionice în care enzima imobilizată este activă.

Reactive. Soluţie de amiloglucozidază (5 g în 100 ml 0,02 M de acetat tampon, pH-ul 4,2); DEAE-sefadex A 25 (10 g); HCl 0,5 M; NaOH 0,5 M.

Metoda imobilizării

Etapele 1–4: prepararea DEAE-sefadex, etapele 5–8: cuplarea enzimei de suport.

1. 10 g DEAE-sefadex se suspendează în 50 ml 0,5 M HCl şi se amestecă timp de 20 minute.

2. Sefadexul se filtrează, din nou se suspendează în 50 ml 0,5 M NaOH şi se amestecă timp de 20 minute.

3. Sefadexul se filtrează, se spală cu apă distilată pînă se obţin ape spălate cu mediu neutru, din nou se suspendează în 100 ml acetat tampon (pH 4,2) şi se amestecă timp de 10 min.

4. Sefadexul se filtrează, din nou se suspendează în 100 ml de acetat tampon şi se lasă pe noapte pentru stabilizare. Se filtrează pînă la sicativ.

5. DEAE-sefadexul preparat astfel se aduce la 100 ml soluţie amiloglucozidază şi masa se amestecă timp de 2 ore la temperatura camerei, după aceea precipitatul se filtrează.

6. Complexul enzimei cu sefadex obţinut se suspendează în 200 ml acetat tampon (pH 4,2), se amestecă timp de 15 min. şi se filtrează.

7. Etapa a şasea se repetă pînă cînd în filtrat nu se va determina proteina prin absorbţia în diapazonul de 280 nm.

8. Complexul sefadex cu amiloglucozidaza se resuspendează la temperatura de 4°C.

Preparatul streptodecaza pentru injecţii (Streptodecaza pro injectionibus). Dintre preparatele enzimelor imobilizate ne vom opri la streptodecază. Preparatul are o acţiune fibrinolitică prelungită. Prezintă o pulbere sau o masă poroasă (ca o pastilă) de culoare albă sau albă-gălbuie. E hidrosolubilă şi solubilă în soluţia izotonică de natriu clorid.

Preparatul a fost obţinut pe baza imobilizării streptochinazei pe o matriţă naturală a unui polimer hidrosolubil şi anume a dextranului cu m.m. 60 000, care se livrează sub denumirea de poliglucină. Activarea prealabilă a poliglucinei se face cu kaliu periodat la temperatura camerei şi prin amestecarea soluţiei timp de o oră. Purificarea poliglucinei oxidate de impurităţi se efectuează prin adsorbţia cromatografică.

Pentru imobilizarea streptochinazei la soluţia ei se adaugă soluţia poliglucinei oxidate, care are valoarea pH-ului 8,7 şi se amestecă timp de o oră. Aminogrupele streptochinazei şi grupele aldehide ale poliglucinei oxidate reacţionează între ele, formînd legături azometilice. Mai apoi amestecul se răceşte pînă la 4°C. Reducerea următoare a streptodecazei se face adăugînd la masa reacţionată natriu borhidrid şi se amestecă timp de o oră la temperatura 4°C. Legăturile azometilice (–CH–N–) dintre polimer şi proteină se reduc pînă la cele H_2C – NH–, iar surplusul grupelor de aldehidă a polimerului (grupele de reacţionare rămase de la reacţie) – pînă la cele de hidroxil. După de-

terminarea eficacităţii fibrinolitice soluţia se concentrează prin ultrafiltrare. Concentratul se sterilizează prin filtrare şi apoi se usucă prin sublimare. Administrarea o singură dată la o doză medie terapeutică asigură o mărire a acţiunii fibrinolitice a sîngelui timp de 48–72 ore.

Acţiunea preparatului se exprimă în unităţi fibrinolitice (UF).

Livrarea: în flacoane închise etanş de 10 ml, cu conţinutul a 1 500 000 sau 1 000 000 UF streptodecază (în cutii cîte 2 flacoane).

Conservarea: lista B, la temperatura de pînă la 10°C.

14.3. PROSTAGLANDINELE

O grupă deosebită a preparatelor opoterapice prezintă prostaglandinele – clasă nouă de substanţe biologic active, care condiţional se împarte în patru grupe: prostaglandinele A, B, E şi F.

Se prepară prostaglandinele prin extracţie, biosinteză şi sinteză chimică deplină. Sursă de prostaglandine pot fi produsele de provenienţă animală, bogate în lipide: plămînii, ficatul, rinichii, intestinul duodenal, făina de peşte, glandele testiculare ş. a. O cantitate mare de prostaglandine conţine lichidul testicular al unui şir de animale, coralele *Plexaura homomalla,* meduzele şi lichidul menstrual.

Pentru eliminarea prostaglandinelor se folosesc următoarele metode de purificare: extragerea, schimbul solvenţilor, schimbul mediului reacţiei, purificarea cromatografică şi separarea în contracurent. Extragerea se produce cu solvenţi hidrofili şi lipofili şi soluţii tampon.

Lipidele, acizii graşi şi multe alte substanţe balast se înlătură prin transformarea fazei lipofile în soluţia apoasă tampon cu pH-ul 7,4–9, apoi faza tampon se acidulează pînă la pH-ul 3,0–4,0, din nou se extrage cu solvenţi lipofili.

Separarea prostaglandinelor între fazele tampon şi lipofilă se face cu ajutorul separării în contracurent. Astfel, prostaglandinele de tipul E se concentrează în principiu în faza lipofilă, iar cele de tipul F trec în faza tampon. Există metode de purificare a extractelor primare cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni.

Cu scopul fracţionării şi purificării se foloseşte, de asemenea, cromatografia de repartiţie. În calitate de agenţi pentru coloanele cromatografice pot servi diatomita hidrofobă, chizelgurul, polietilena fin măcinată cu temperatura de topire scăzută şi silicagelul. Faza fixă este solventul lipofil nemiscibil, iar

fază curgătoare serveşte solventul hidrofil. S-a stabilit că o separare eficientă are loc atunci cînd se folosesc în calitate de fază curgătoare soluţiile apoase ale solvenţilor organici în raportul de 3 : 5 pînă la 5 : 3. Ca fază fixă se recomandă amestecul solvenţilor polari şi nepolari relativ.

Capitolul 15

PREPARATE DIN PLANTE MEDICINALE PROASPETE ŞI STIMULATORII BIOGENI

Aici vom studia preparatele obţinute din plante proaspete, preparatele fitoncidelor, cît şi ale stimulatorilor biogeni

15.1. Preparate din plante proaspete

Preparatele extractive se prepară, de obicei, din plante uscate. Însă plantele medicinale uscate, după conţinutul calitativ al substanţelor biologic active, nu sînt egale celor proaspete. Cît de bine nu s-ar efectua uscarea ca proces de conservare a plantelor, totdeauna au loc dacă nu schimbări cantitative, apoi măcar unele schimbări calitative în componenţa substanţelor active.

Scopul fabricării preparatelor din plante proaspete este de a obţine preparate, care conţin tot complexul de substanţe biologic active, care intră în componenţa plantelor în stare naturală.

Preparatele moderne din plante proaspete se împart în două grupe: sucuri şi extracte.

Sucurile din plante proaspete pot fi naturale şi concentrate. Extractele din plante proaspete pot fi atît de tipul tincturilor, cît şi extractelor de concentraţie diferită. Preparatele plantelor proaspete conţin grupe diferite de substanţe biologic active.

15.1.1. Sucuri din plante proaspete

Sucuri naturale. Institutul Farmacochimic al A. Ş. din Georgia a obţinut un şir de sucuri din atare plante ca lăcrămioara, degeţelul, mătrăguna, laurul, odoleanul, coada-calului, urzica, rostopasca, piperul de baltă, podbalul etc.

terminarea eficacităţii fibrinolitice soluţia se concentrează prin ultrafiltrare. Concentratul se sterilizează prin filtrare şi apoi se usucă prin sublimare. Administrarea o singură dată la o doză medie terapeutică asigură o mărire a acţiunii fibrinolitice a sîngelui timp de 48–72 ore.

Acţiunea preparatului se exprimă în unităţi fibrinolitice (UF).

Livrarea: în flacoane închise etanş de 10 ml, cu conţinutul a 1 500 000 sau 1 000 000 UF streptodecază (în cutii cîte 2 flacoane).

Conservarea: lista B, la temperatura de pînă la 10°C.

14.3. PROSTAGLANDINELE

O grupă deosebită a preparatelor opoterapice prezintă prostaglandinele – clasă nouă de substanţe biologic active, care condiţional se împarte în patru grupe: prostaglandinele A, B, E şi F.

Se prepară prostaglandinele prin extracţie, biosinteză şi sinteză chimică deplină. Sursă de prostaglandine pot fi produsele de provenienţă animală, bogate în lipide: plămînii, ficatul, rinichii, intestinul duodenal, făina de peşte, glandele testiculare ş. a. O cantitate mare de prostaglandine conţine lichidul testicular al unui şir de animale, coralele *Plexaura homomalla*, meduzele şi lichidul menstrual.

Pentru eliminarea prostaglandinelor se folosesc următoarele metode de purificare: extragerea, schimbul solvenţilor, schimbul mediului reacţiei, purificarea cromatografică şi separarea în contracurent. Extragerea se produce cu solvenţi hidrofili şi lipofili şi soluţii tampon.

Lipidele, acizii graşi şi multe alte substanţe balast se înlătură prin transformarea fazei lipofile în soluţia apoasă tampon cu pH-ul 7,4–9, apoi faza tampon se acidulează pînă la pH-ul 3,0–4,0, din nou se extrage cu solvenţi lipofili.

Separarea prostaglandinelor între fazele tampon şi lipofilă se face cu ajutorul separării în contracurent. Astfel, prostaglandinele de tipul E se concentrează în principiu în faza lipofilă, iar cele de tipul F trec în faza tampon. Există metode de purificare a extractelor primare cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni.

Cu scopul fracţionării şi purificării se foloseşte, de asemenea, cromatografia de repartiţie. În calitate de agenţi pentru coloanele cromatografice pot servi diatomita hidrofobă, chizelgurul, polietilena fin măcinată cu temperatura de topire scăzută şi silicagelul. Faza fixă este solventul lipofil nemiscibil, iar

fază curgătoare serveşte solventul hidrofil. S-a stabilit că o separare eficientă are loc atunci cînd se folosesc în calitate de fază curgătoare soluţiile apoase ale solvenţilor organici în raportul de 3 : 5 pînă la 5 : 3. Ca fază fixă se recomandă amestecul solvenţilor polari şi nepolari relativ.

Capitolul 15

PREPARATE DIN PLANTE MEDICINALE PROASPETE ŞI STIMULATORII BIOGENI

Aici vom studia preparatele obţinute din plante proaspete, preparatele fitoncidelor, cît şi ale stimulatorilor biogeni

15.1. Preparate din plante proaspete

Preparatele extractive se prepară, de obicei, din plante uscate. Însă plantele medicinale uscate, după conţinutul calitativ al substanţelor biologic active, nu sînt egale celor proaspete. Cît de bine nu s-ar efectua uscarea ca proces de conservare a plantelor, totdeauna au loc dacă nu schimbări cantitative, apoi măcar unele schimbări calitative în componenţa substanţelor active.

Scopul fabricării preparatelor din plante proaspete este de a obţine preparate, care conţin tot complexul de substanţe biologic active, care intră în componenţa plantelor în stare naturală.

Preparatele moderne din plante proaspete se împart în două grupe: sucuri şi extracte.

Sucurile din plante proaspete pot fi naturale şi concentrate. Extractele din plante proaspete pot fi atît de tipul tincturilor, cît şi extractelor de concentraţie diferită. Preparatele plantelor proaspete conţin grupe diferite de substanţe biologic active.

15.1.1. Sucuri din plante proaspete

Sucuri naturale. Institutul Farmacochimic al A. Ş. din Georgia a obţinut un şir de sucuri din atare plante ca lăcrămioara, degeţelul, mătrăguna, laurul, odoleanul, coada-calului, urzica, rostopasca, piperul de baltă, podbalul etc.

Unele din aceste sucuri sînt aprobate în calitate de preparate curative. Institutul a recomandat metoda preparării sucurilor, care poate fi considerată tipică. Drogul vegetal proaspăt se trece prin valţuri; astfel mai întîi materialul se striveşte, apoi se trece din nou prin aceleaşi valţuri cu scopul de a obţine o caşiţă. Masa triturată se înfăşoară în porţii mici în şerveţele, care sînt aranjate între nişte plăci de oţel inoxidabil, şi 5–6 asemenea şerveţele, clădite unul peste altul, se presează cu scopul de a obţine sucul. Cantitatea sucului obţinut depinde de caracterul drogului. La fiecare 85 părţi de suc scurs se adaugă 15 părţi (masă) de alcool de 95%, în care în prealabil a fost dizolvată cloretonă în cantitate de 0,3% faţă de masa totală a lichidului şi cu scopul încălzirii rapide, amestecul se pune în baia de apă cu temperatura de 85–88°C. Cînd temperatura sucului atinge 77–78°C, încălzirea se face încă 30 de min.; apoi pentru răcire imediată lichidul se pune sub apă curgătoare. Încălzirea şi răcirea rapidă se face pentru inactivarea şi coagularea albuminelor. La denaturarea lor contribuie alcoolul adăugat. Preparatul în formă de fulgi se separă prin centrifugare. Se obţine suc purificat, străveziu, păstrat (după datele Institutului) fără schimbări esenţiale (conservanţi: cloretona şi parţial alcoolul).

Suc de pătlagină (Succus Plantaginis). Propus de IUPM (1959). El prezintă un amestec de volume egale de suc de frunze proaspete de *Plantago major* şi părţi aeriene proaspete de *Plantago Psyllium.* Frunzele pătlaginei *(P.major)* conţin glicozida aucubina, vitamina K, o cantitate neînsemnată de alcaloizi, acid ascorbic, caroten, substanţe amare şi tanante. În partea aeriană de pătlagină *(P.Psyllium)* de asemenea a fost stabilită existenţa glicozidei aucubina.

Sucul se obţine prin fragmentarea plantelor proaspete şi presarea lor posterioară. Sucul se stabilizează cu alcool etilic (20%), se lasă timp de 7 zile şi se separă prin filtrare substanţele balast şi proteinele. Stabilizarea se face cu 0,15% de natriu metabisulfit. Apoi din nou se sedimentează şi se filtrează. Din cauza restituirii slabe a sucului din *P.Psyllium,* preparatul se obţine prin macerare cu etanol şi extragerea adăugătoare a borhotului cu apă. Sucul obţinut se stabilizează cu cloretonă. Ambele sucuri stabilizate se amestecă în cantităţi echivalente, amestecul se sedimentează şi se filtrează. Sucul prezintă un lichid de culoare surie, cu gust acru, sărat şi picant. Miros slab, specific, aromat. Densitatea circa 0,980, reziduul uscat – nu mai puţin de 5%.

Suc de aloe (Succus aloës). Se prepară după schema generală din deşeu de frunze de aloe, rămase după prepararea extractului, care conţine stimulatori biogeni. Preparatul se conservează cu cloretonă. Din suc se prepară de asemenea linimentul şi siropul.

Suc de calanhoe (Succus Kalanchoës). Se prepară după schema generală din frunze proaspete şi partea verde a tulpinii plantei calanhoe. Preparatul

prezintă un lichid de culoare galbenă cu nuanţă oranj, miros aromatic. Sucul poate fi străveziu sau puţin opalescent. Preparatul conţine compuşi de poliglucide, catehine, substanţe tanante, acid ascorbic şi microelemente (aluminiu, fier, siliciu, cupru, mangan, magneziu).

Sucuri concentrate. Din grupa aceasta un interes deosebit prezintă sucul uscat de varză, care dă efect la tratarea ulcerului stomacal şi a gastritei cronice. Substanţa principală a sucului este metilmetionina sulfonică (vitamina U). Sucul se obţine după schema generală, apoi este uscat în uscătorii prin pulverizare, după aceea se presează în comprimate.

15.1.2. Extracte din plante proaspete

Metoda de extracţie a substanţelor biologic active din produsul vegetal proaspăt se foloseşte în acele cazuri, cînd plantele sînt puţin suculente şi presarea nu este eficace. Pentru atare plante se foloseşte metoda de macerare cu etanol. În cazul dat masa plantei trebuie să fie bine strivită sau transformată în caşiţă. Prin aceasta se atinge o concasare mai activă a ţesuturilor plantelor şi extracţia lor posterioară. Totodată timpul macerării uneori trebuie continuat, faţă de plantele uscate, pînă la 14 zile. Procesul extracţiei trebuie intensificat prin amestecarea energică şi deasă a conţinutului din vasele de macerare. Apoi maceratele se filtrează, restul se presează şi sucul presat se uneşte cu materialul. Sedimentarea se face 2–3 săptămîni la temperatura nu mai mare de 8°C, extractele se filtrează de la precipitatul coloidal obţinut şi spre sfîrşit se filtrează încă o dată prin filtrul Salnikov. Filtratul obţinut prezintă preparate apte pentru administrare. Din această grupă ne vom referi la preparatul Cardiovalen.

Cardiovalen (Cardiovalenum). În componenţa preparatului intră în părţi greutate: extract etanolic din partea aeriană proaspătă de mixandre sălbatice (diluată cu etanol pînă la acţiunea de 150 UAB în 1 ml) – 17; adonizidă cu acţiunea 85 UAB în 1 ml – 30; tinctură din rădăcini şi rizomi proaspeţi de odolean – 46,9; extract fluid de păducel – 2,1; camfor 0,4; etanol 96% – 1,6; natriu bromid – 2,0; cloretonă – 0,25. Prezintă un lichid gri-deschis, cu gust amar şi sărat, cu miros aromat de camfor şi odolean. 1 ml conţine 45–50 UAB. Lista B. Acţiune combinată asupra sistemelor cardiovascular şi nervos.

15.2. PREPARATELE FITONCIDELOR

Ca sursă de antibiotice pot fi utilizate nu numai plantele inferioare – ciupercile şi bacteriile. Încă în 1928 biologul rus B.P.Tokin a stabilit, că unele plante superioare în diferite faze de dezvoltare de asemenea conţin antibiotice. Aceste substanţe, care acţionează distrugător asupra bacteriilor, infuzorilor şi altor alge, B.P.Tokin le-a numit fitoncide, ce-i analogic noţiunii "antibiotice vegetale". În prezent sînt studiate un şir de plante la conţinutul fitoncidelor. Însă folosirea fitoncidelor pe scară largă în practica medicală lasă de dorit. Cauza rezidă în studierea insuficientă a chimiei fitoncidelor şi în legătură cu aceasta în cercetarea insuficientă a detaliilor procesului tehnologic, care schimbă considerabil stabilitatea preparatului. De aceea noi ne vom opri numai la preparatul folosit în practica medicală.

Alilcep (Allilcnep) – preparat lichid extras din ceapă, obţinut pe 60–70% etanol în raport de 1 : 2,5 şi diluat apoi cu etanol de 44% pînă la raportul de 1 : 4. Pentru aceasta bulbul de ceapă *(Allium cepa)* se curăţă de cojiţă, se toacă în maşina de tocat carne şi în cantitate de 30 kg se încarcă în extractor cu volumul 100 l. În perioada de vară în loc de bulbi se foloseşte ceapa verde. În extractor se toarnă 40 kg de etanol 70%, masa se amestecă bine, extractul se închide etanş cu capacul şi se lasă pe 7 zile la temperatură normală. Conţinutul extractului se amestecă energic de 3–4 ori pe zi. Peste 7 zile extractul se scurge complet în sedimentator, în extractor se toarnă 30 kg de etanol 60% şi după amestecare macerarea se repetă. Peste 24 de ore extractul se scurge şi se uneşte cu primul. Aici se adaugă şi restul obţinut după presarea produsului. În extractul obţinut (randamentul căruia atinge 72 kg) se determină conţinutul de etanol şi reziduu uscat. Conţinutul de etanol variază în limitele 42–46%, iar reziduul uscat 2,3–2,5%. Concentratul se diluează cu alcool de 44% pînă la conţinutul reziduului uscat de 1,3–1,5%. La diluare se consumă circa 50 l de etanol de 44%. La extractul standardizat după reziduul uscat se adaugă cărbune activat pentru limpezire (folosind 0,3 g la 1 l de lichid) şi se filtrează prin filtru-sac de belting.

Alilcep prezintă un lichid transparent de culoare gălbuie sau verde cu miros de ceapă. Reziduu uscat 1,5%. Etanol nu mai puţin de 43%, densitatea relativă nu mai mare de 0,95. Se întrebuinţează la atonia intestinelor, colite şi ateroscleroză.

15.3. PREPARATELE STIMULATORILOR BIOGENI

Tratamentul cu ajutorul stimulatorilor biogeni prezintă un principiu nou în medicina curativă a ţesuturilor. Fondatorul acestei ştiinţe a fost academicianul V.P.Filatov. Ideea terapiei cutanate a apărut studiind problema transplantării corneei pentru restabilirea vederii.

15.3.1. Bazele teoretice generale ale terapiei cutanate

Ţesuturile vegetale şi animale separate de organism, fiind supuse unor asemenea factori ai mediului ambiant, care îngreuiază procesul lor vital, se supun distrucţiei biochimice. Astfel, în ţesuturi se produc substanţe, care stimulează în ele produsele biochimice. Substanţele date au fost numite de V.P.Filatov stimulatori biogeni .

Stimulatorii biogeni, fiind introduşi în organism, activizează în el procesele vitale. Intensificînd metabolismul, ei ridică funcţiile biologice ale organismului, iar în caz de boală, măresc rezistenţa şi proprietăţile regeneratoare ale organismului, contribuind la vindecare.

Factorii ce duc la formarea stimulatorilor biogeni pot fi diferiţi. Dintre ei mai studiaţi sînt conservarea la temperatură relativ joasă (2–4°C mai sus de zero) şi păstrarea frunzelor plantelor la rece. Alţi factori (agenţii chimici, termici, energia radiantă etc.) continuă a fi studiaţi. Dintre factorii care stimulează naşterea stimulatorilor biogeni în organism sînt studiate fracturile, acţiunea razelor roentgen şi ultraviolete. Stimulatorii biogeni apar de asemenea şi în unele condiţii fiziologice, de exemplu, în timpul funcţionării sistemului muscular.

Mai jos vom studia cîteva remedii care conţin stimulatori biogeni produşi pe cale industrială.

15.3.2. Preparate

Extract de aloe fluid (Extractum Aloës fluidum). Se prepară din frunze de aloe *(Aloë arborescens).* Se utilizează plante nu mai tinere de 2 ani. Pentru prepararea extractului, pe măsură necesară se taie frunzele inferioare, lăsînd

neatinse frunzele vîrfului tînăr, şi de asemenea 3–4 frunze din partea de sus. Tăierea se face atent, pentru a nu vătăma planta, astfel roada se poate strînge cîţiva ani. Frunzele tăiate se lasă timp de 10–12 zile la întuneric la temperatura de 4–8°C. În procesul conservării frunzele se pot îngălbeni puţin. Apoi de pe frunze se înlătură colţişorii şi vîrfurile galbene, după ce ele se taie şi se strivesc. Pulpa obţinută se acoperă cu o cantitate triplă de apă distilată şi se macerează la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi conţinutul infuzorului se încălzeşte şi se fierbe 2–3 min. (pentru coagularea proteinelor), după aceea se filtrează. Filtratul se răceşte, se măsoară volumul şi se determină gradul de oxidare prin titrare cu 0,01 M soluţie de kaliu permanganat în prezenţa acidului sulfuric. În dependenţă de rezultatul analizei, filtratul se diluează cu o aşa cantitate de apă, încît gradul de oxidare ar fi egal cu 1 500 mg de oxigen la 1 l de filtrat. La filtrat se adaugă clorură de potasiu (7 g la 1 l), din nou se fierbe 2 min. şi se filtrează. Extractul străveziu se ambalează în recipienţi (pentru uz intern) sau fiole, care se sterilizează în autoclavă la 120°C timp de o oră. Preparînd extractul de aloe, se interzice folosirea utilajului din fier.

Preparatul prezintă un lichid transparent de culoare gălbuie-deschis; pH-ul 5,0–5,6. Conservarea: la loc rece şi întunecat. Termenul valabilităţii un an. Se întrebuinţează la tratarea unui şir de boli oftalmice, conjunctivite şi blefarite, trahomă, întunecarea corpului sticlos (tumoare sticloasă) etc., de asemenea la ulcerul stomacal şi duodenal, astmul bronşic etc.

Peloidina (Peloidinum) – extract din nămolul curativ, care conţine, în afară de stimulatori biogeni, un complex de săruri (kaliu, natriu, calciu, mangan, cloruri, sulfaţi, carbonaţi, fosfaţi, bromizi, iodizi). Pentru a obţine preparatul nămolul se încarcă în bac de ceramică şi se amestecă cu apă în raportul de 280 kg de nămol şi 720 l de apă. La acest amestec de 1000 kg se adaugă 6,68 kg de natriu clorid şi se macerează timp de 3–6 zile la temperatura camerei, pînă probele extractelor filtrate nu vor avea densitatea de 1,008–1,010, pH-ul 7,4–7,8; reziduul uscat 12–16 g/l şi clorurile 11,5–13,5 g/l. Lichidul se sedimentează, după aceea se sifonează şi se filtrează de două ori. A doua oară filtrarea se face prin filtre fin poroase sterile. Filtrul steril se încălzeşte timp de 1,5 ore la temperatura de 60–70°C şi în condiţii aseptice se ambalează în recipienţi de 0,5 l.

Preparatul prezintă un lichid transparent, care trebuie păstrat într-un loc rece. Se întrebuinţează la tratarea dizenteriei bacilare, diferite colite, ulcerului stomacal şi duodenal, gastrite, colpite etc.

Peloidodistilatul (Peloidodestillat) – produs al nămolului distilat, care conţine stimulatori biogeni volatili. Este un lichid transparent, incolor, cu pH-ul 7,2–8,0. Conservarea: la loc rece şi întunecat. Se întrebuinţează la tratarea diferitelor boli oftalmice, la artrite cronice, radiculite şi inflamaţii genitale feminine.

FIBS (FIBS) – distilat din nămolul limanului cu stimulatori biogeni volatili, în care se dizolvă acidul cinamic şi cumarina. Ultimele substanţe, după datele autorilor preparatului (V.P.Filatov, Z.A.Biber şi V.V.Skorodinskaia), trebuie socotite ca stimulatori biogeni. Mai întîi procesul are loc ca şi la producerea peloidodistilatului, apoi, la fiecare litru de distilat, se adaugă cîte 0,3–0,4 g acid cinamic, 0,1 g cumarină şi 7,5 g de natriu clorid. Dizolvarea are loc prin încălzirea cu refrigerent ascendent. După dizolvare conţinutul se filtrează, se toarnă în fiole şi se sterilizează.

Preparatul prezintă un lichid incolor cu pH-ul 4,6–5,0. Conservarea: la loc rece şi întunecat. Întrebuinţarea: în aceleaşi cazuri ca la peloidodistilat.

Biosed (Biosed). Medicamentul este un extract apos din partea aeriană proaspătă conservată de şoaldină.

Lichid transparent, de culoare slab gălbuie, cu miros specific; pH-ul 5,0–6,5. Sterilizarea se face la 120°C. Livrarea: în fiole cîte 1 ml, ambalate cîte 10 fiole în cutie. Conservarea: la întuneric la temperatura camerei.

15.3.3. Preparatele placentei

În ultimul timp o răspîndire largă au stimulatorii biogeni de provenienţă animală. Dintre ei face parte suspensia placentei în soluţie fiziologică de natriu clorid. În calitate de materie primă este folosită placenta, care se adună la maternitate de la femei sănătoase în vase sterile şi se păstrează la temperatura 2–4°C timp de 5–7 zile pentru a o îmbogăţi cu substanţe biologic active. În aşa condiţii în placentă se acumulează în cantităţi mari diferiţi fermenţi (hidrochinaza, fosfataza bazică şi acidă etc.), hormoni steroizi, acizi nucleici, lipide, hidrocarburi, acizi organici, aproape toate vitaminele cunoscute, albumine, aminoacizi şi elemente minerale. Preparatele placentei conţin şi asemenea substanţe necesare pentru acţiunea vitală a organismului ca histamina şi serotonina, acetilcolina, colina etc. Datorită componentelor chimice felurite, preparatele placentei se întrebuinţează pe larg în medicină.

30 min., apoi se ia proba la analiză. Preparatul se diluează astfel încît reziduul uscat să fie de 1,5%. Cantitatea necesară de soluţie izotonică de natriu clorid se adaugă cu ajutorul aerului comprimat în reactor. Conţinutul reactorului se amestecă 30 min. şi se ia din nou proba la analiză. Cînd rezultatul analizei este satisfăcător, suspensia se scoate din reactor şi se transmite la linia de divizare.

A m b a l a r e a . Suspensia opacă se toarnă în condiţii aseptice în flacoane aseptice de sticlă de marca SN–1 cîte 5 ml, se astupă cu dopuri de cauciuc şi se valţează cu căpăcele de aluminiu. Conservarea: la loc rece (8–10°C) ferit de lumină.

Tot din această grupă de preparate mai fac parte: torfotul, humizolul, vulnuzanul, honsurida, rumalonul, plasmolul, spleninul, solcoserilul, combutecul, membrana colagenică, apilacul, propolisul, raverona, cerniltona, befunghinul etc.

Capitolul 16

SOLUŢII MEDICAMENTOASE

Printre preparatele galenice un rol deosebit îl are grupa preparatelor, ce reprezintă o soluţie a substanţelor medicamentoase în apă, etanol, glicerol, ulei sau alt solvent neapos. La baza procesului de producere stă de obicei dizolvarea substanţelor în solventul respectiv sau un proces chimic în urma căruia se obţine substanţa medicamentoasă necesară. Dizolvarea acesteia este unul dintre ultimele stadii ale procesului tehnologic. Deci, soluţiile medicamentoase prezintă un sistem omogen lichid al unei substanţe medicamentoase sau mai multe repartizate uniform în mediul solventului. În dependenţă de ultimul cunoaştem: soluţii apoase *(Solutiones aequosae)*, soluţii etanolice *(Solutiones spirituosae)*, soluţii glicerolice *(Solutiones glycerolicae)*, soluţii uleioase *(Solutiones oleosae)*.

Din soluţii fac parte de asemenea apele aromate *(Aquae aromaticae)* şi siropurile *(sirupi)*, care vor fi descrise aparte.

Concentraţia soluţiilor se exprimă în procente de masă, de volum şi masă volum. Procedeul tehnologic de producere a soluţiilor în mod general este alcătuit din următoarele etape: dizolvarea, purificarea, standardizarea şi ambalarea.

16.1. DIZOLVAREA

Prepararea unei soluţii (dizolvarea) este operaţia prin care se dispersează pînă la dimensiuni moleculare una sau mai multe substanţe într-un lichid. Moleculele substanţei care se dizolvă se desprind din masa solidă şi difuzează printre moleculele solventului.

Dizolvarea este influenţată de o serie de factori cum sînt natura şi structura chimică a substanţei de dizolvat, pH-ul, prezenţa altor substanţe etc.

La dizolvare deosebim următoarele etape:

contactarea suprafeţei substanţei solide cu solventul, urmată de umectare, absorbţie şi pătrunderea solventului în microfisurile particulelor solide;

interacţiunea moleculelor solventului cu straturile substanţei la interfaţă, urmată de solvatarea moleculelor sau ionilor şi destrămarea lor;

trecerea moleculelor solvatate sau a ionilor în faza lichidă;

echilibrarea concentraţiilor în toate straturile solventului.

De aici conchidem că dizolvarea prezintă un proces difuzional-cinetic care depinde, în primul rînd, de prezenţa stratului interfrontal, cinetica căruia poate fi exprimată prin relaţia:

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{\Upsilon D}{D + \sigma\Upsilon}\right) \cdot S \cdot (C_S - C_t)^n,$$

unde $\frac{dC}{dt}$ – cantitatea de substanţă, ce se dizolvă în unitate de timp (viteza dizolvării), kg/s; D – coeficientul difuziunii; Υ – coeficientul vitezei procesului la interfază; σ – grosimea eficace a stratului difuzional, m; S – suprafaţa fazei solide, m^2; C_S – concentraţia saturată a soluţiei, kg/m^3; C_t – concentraţia soluţiei la un moment dat, kg/m^3; n – puterea reacţiei de dizolvare, care în apă practic pentru toate substanţele medicamentoase este egală cu unitatea (zona cinetică de dizolvare).

Constanta vitezei de dizolvare K_v la un volum constant de lichid se determină prin expresia:

$$K_v = \frac{\Upsilon D}{D + \sigma\Upsilon}.$$

În dependenţă de raportul dintre medicamentele difuzionale şi cele cinetice (interfasciale), sînt posibile trei tipuri principale de dizolvare: difuzională $\Upsilon \gg D/\sigma$; $K_v \to D/\sigma$; cinetică $\Upsilon \ll D/\sigma$; $K_v \to \Upsilon$ şi difuzional-cinetică,

cînd valorile coeficientului vitezelor la procesele din interfază şi difuzionale sînt comparabile.

Rezultă că viteza de dizolvare este direct proporţională cu suprafaţa de contact dintre lichid şi solid, cu constanta vitezei de dizolvare care variază o dată cu natura substanţei, cu diferenţa dintre concentraţia la saturare şi concentraţia la timpul dat t.

Viteza de dizolvare scade pe măsură ce concentraţia se apropie de saturare, cînd diferenţa $C_s - C_t$ se micşorează. Saturarea survine cînd $C_t = C_s$.

Suprafaţa de contact creşte o dată cu gradul de pulverizare şi cu amestecarea care reîmprospătează lichidul la suprafaţă. Vîscozitatea diminuează viteza de dizolvare, deoarece se micşorează difuziunea.

În practică pot fi influenţaţi unii factori din formulă, grăbind timpul de dizolvare. Astfel, suprafaţa de contact poate fi mărită printr-o pulverizare mai avansată a substanţei de dizolvat, stratul de difuziune poate fi micşorat prin amestecare cu diferite malaxoare, valoarea concentraţiei la saturare şi deci diferenţa $C_s - C_t$ se poate mări prin ridicarea temperaturii.

Dizolvarea poate fi uşurată cu ajutorul unor operaţii auxiliare ca: încălzirea, răcirea, amestecarea, suspendarea substanţei la suprafaţa lichidului cu ajutorul unui intermediu, ajustarea pH-ului etc.

Polimorfismul este, de asemenea, un factor care influenţează solubilitatea. La o temperatură dată forma cristalină cea mai stabilă devine şi cea mai solubilă.Medicamentele amorfe sînt mai puţin solubile decît cele cristaline.

Încălzirea înlesneşte mult operaţia de dizolvare, deoarece solubilitatea majorităţii substanţelor solide creşte o dată cu creşterea temperaturii. Prin încălzire, coeziunea dintre moleculele solidului scade, se accelerează mişcarea moleculelor acestuia şi difuzarea lor printre moleculele dizolvantului. În industrie o încălzire uniformă, în care se poate urmări şi dirija temperatura, se realizează cu ajutorul cămăşilor prin care circulă agentul de căldură ca: vaporii de apă, glicerolul, uleiul mineral, soluţiile de săruri.

Amestecarea contribuie la răspîndirea substanţelor solide în masa lichidului, la un contact mai intim între solid şi lichid.

În industrie se folosesc agitatoare cu elice, agitatoare electromagnetice, agitatoare cu palete, turbine diverse. Agitatoarele utilizate în industrie pot avea braţe de diferite forme şi mărimi, în funcţie de natura şi cantitatea amestecurilor cu care se lucrează.

Operaţia de amestecare este indispensabilă în industrie. Tipul, forma şi dimensiunea agitatoarelor sînt alese în funcţie de anumite particularităţi: cantităţile de solvent şi cantităţile substanţelor de dizolvat, vîscozitatea amestecului, diferenţa de densitate între substanţele de dizolvat şi solvent.

Purificarea. Înlăturarea impurităţilor din soluţii se poate face prin sedimentare cu decantarea posterioară, centrifugare sau filtrare.

Pregătind soluţii pe solvenţi vîscoşi (uleiuri vegetale, siliconi, glicerol şi alţi solvenţi neapoşi), dizolvarea se efectuează de obicei prin încălzire. Purificarea soluţiilor de impurităţi mecanice se poate face prin filtrarea lor cu filtre care lucrează prin presiune.

Preparînd soluţii pe solvenţi volatili (etanol, eter), dizolvarea se face fără încălzire, în reactoare închise ermetic cu capac (tehnica de securitate, ocrotirea mediului ambiant), filtrarea se face prin presiune.

16.1.1. Soluţii apoase

Apa de var. Soluţia de calciu hidroxid. (Aqua calcis. Calcium hydrooxidum solutum). Apa de var este o soluţie saturată de calciu hidroxid. Ca preparat medical se foloseşte de la mijlocul sec. XVIII. Prepararea ei se face prin stingerea varului cu apă în raport de 1 : 5 într-un vas de ceramică voluminos. Apa se adaugă treptat, deoarece are loc o reacţie exotermică. Masa obţinută (laptele de var) se transferă într-un borcan, spălînd-o cu încă 15 părţi de apă, se agită puternic, apoi se închide ermetic cu un dop şi se lasă pe 4–5 ore. După aceasta lichidul de deasupra precipitatului de calciu hidroxid se scurge. Lichidul scurs conţine impurităţi de clorură şi sulfat ioni. La precipitatul rămas se adaugă 50 părţi de apă rece, totul se agită, borcanul se închide şi se lasă la rece timp de cîteva zile, agitîndu-l din cînd în cînd. Cu cît apa e mai rece, cu atît mai mult calciu hidroxid se va dizolva în ea. De exemplu, la 15°C într-o 1000 ml de apă se dizolvă 0,165 g de calciu hidroxid, iar în apa fierbinte – numai 0,083 g. După sedimentare apa de var se decantează de la precipitat, repede se filtrează şi se ambalează în flacoane a cîte 100 ml, care se astupă ermetic. Restul de precipitat de calciu hidroxid din borcan se foloseşte pentru a obţine o nouă porţie de apă de var.

Apa de var absoarbe foarte lacom carbonul dioxid, care la deschidere nimereşte în flacon din aer. Ca rezultat se obţine calciul carbonat, care se răspîndeşte pe toată suprafaţa lichidului formînd o peliculă subţire, ce mai apoi se depune pe fundul flaconului în formă de cristale. Din cauza aceasta ambalajul mic al preparatului este foarte comod în practica de lucru a farmaciilor. Apa de var se păstrează la loc rece; la cald ea devine tulbure din cauza precipitării cristalelor de calciu hidroxid. Ca preparat farmaceutic ea prezintă un lichid transparent incolor, fără miros, cu reacţie puternică alcalină. Conţine

formă de soluţie apoasă 2%, cunoscută sub denumirea de apă de plumb *(Aqua plumbi)*. Această soluţie se prepară *ex tempore*. Plumbul acetat intră de asemenea în componenţa unor unguente.

Dintre soluţiile apoase mai fac parte:

– *Soluţia de amoniac 10% (Solutio Ammonii caustici 10%)* – un lichid volatil transparent, cu miros caracteristic special şi reacţie alcalină. Se amestecă cu apa şi etanolul în toate proporţiile. Conţine 9,5–10,5% de amoniac.

– *Soluţia de hidrogen peroxid diluat (Solutio Hidrogenii peroxidi diluta)* – soluţie incoloră, străvezie, fără miros, cu reacţie slab acidă. Se descompune uşor la lumină, fiind încălzită, contactînd cu alcaliile, substanţele de oxidoreducere, eliminînd oxigen. Conţine hidrogen peroxid 3%. Se foloseşte în calitate de dezinfectant şi dezinsectant.

– *Soluţia de hidrogen peroxid concentrat (Solutio Hidrogenii peroxidi concentrata)* – soluţie incoloră, transparentă, fără miros, cu reacţie slab acidă. Se descompune treptat, acţionează cu alcalii şi substanţe organice eliminînd oxigen. Conţine 27,5 – 31% de hidrogen peroxid.

Se foloseşte în calitate de soluţie la diferite clătiri, la inflamarea mucoaselor (stomatite, angine etc.), la tratarea rănilor. În cazuri speciale se prescriu soluţii mai concentrate decît cea oficinală (3%) la tratarea bolilor în dermatologie. Conservarea: lista B, în flacoane cu dop rodat, la loc rece, ferit de lumină.

– *Soluţia de aldehidă formică (Solutio Formaldehydi)* – un lichid transparent, cu miros specific, conţine 36,5–37,5% de aldehidă formică, se amestecă cu apa şi alcoolul în orice proporţie. Se foloseşte ca dezinfectant pentru dezinfecţia instrumentelor (0,5%). Păstrarea: la loc ferit de lumină, în baloane bine închise, la temperatura nu mai jos de +9°C.

Antidot metalic (Antidotum metallorum). Sub această denumire este cunoscută soluţia următoare (în părţi): mangan sulfat cristalin 3,75; natriu hidrocarbonat 12,5; natriu hidroxid (calculat în 100%) 1,0; hidrogen sulfurat cît e necesar, apă 1000. Ionii de $SO^{=}_4$ şi $S^{=}$ reacţionează cu metale grele, transformîndu-le în precipitate insolubile. Bunăoară, în caz de otrăvire cu mercur diclorid:

$HgCl_2 + H_2S \rightarrow HgS + HCl$

$HgCl_2 + MgSO_4 \rightarrow HgSO_4 + MgCl_2$.

Pe acest principiu se bazează acţiunea antitoxică. Se prepară astfel: 500 părţi de soluţie de natriu hidroxid de 0,2% titrată, se satură cu hidrogen sulfurat, trecîndu-l în prealabil prin suspensia de calciu carbonat în apă. În alte

500 părţi de apă proaspăt fiartă şi răcită la 50°C se dizolvă manganul sulfat şi natriul hidrocarbonat. Soluţia se răceşte, se amestecă cu prima, amestecul din nou se răceşte pînă la 2–3°C mai jos de zero şi din nou se satură cu hidrogen sulfurat purificat, pînă ce conţinutul lui total în preparat va fi nu mai puţin de 0,4%. Preparatul obţinut se ambalează în recipienţi sterili cîte 100 sau 200 ml, se închide cu dopuri de cauciuc şi se fixează cu capac metalic.

Preparatul prezintă un lichid de culoare gălbuie cu nuanţă verzuie, miros puternic de hidrogen sulfurat şi gust amărui şi sărat. Recipienţii se păstrează vara la loc rece. Conservîndu-l în flacoane, poate apărea un precipitat neînsemnat alb de sulf.

16.1.2. Soluţii etanolice (Solutio spirituosae)

Sortimentul soluţiilor etanolice este variat, cu toate că în FS X sînt introduse numai soluţiile de iod de 5 şi 10%. În această grupă intră şi "alcoolii medicinali".

Soluţia etanolică de iod de 10% (Solutio Iodi spirituosa 10%). Se prepară prin dizolvarea iodului cristalic în etanol de 95%. Solubilitatea iodului în etanol de 95% la temperatura 18–20°C se află în limitele de 1 : 13,5%.

Tehnologia. (Se prepară prin metoda "per descendum"). Într-un vas de ceramică sau de sticlă destul de voluminos se toarnă mai întîi etanolul în cantitate ceva mai puţin decît după calcul. Cantitatea necesară de iod cristalic se introduce într-un săculeţ de tifon dublu spălat bine, care se cufundă în vasul cu etanol astfel, ca ultimul să-l cuprindă pînă la jumătate. Alcoolul care pătrunde în săculeţ dizolvă iodul, soluţia căruia,fiind cu o densitate mai mare, se lasă spre fund, făcînd loc mai întîi la solventul curat, apoi la soluţia cu o concentraţie mai joasă de iod. Mişcarea condiţionată a lichidului va avea loc atîta timp, pînă cînd din săculeţ nu va fi extras tot iodul şi concentraţia lui nu va fi egală în tot volumul. Atare metodă asigură dizolvarea accelerată a iodului şi e convenabilă prin aceea că soluţia nu mai trebuie filtrată, deoarece impurităţile mecanice rămîn în săculeţ. La soluţia obţinută se adaugă etanol pînă la volumul necesar, spălînd cu el săculeţul de tifon. Soluţia de iod de 10% mai poate fi pregătită şi prin dizolvarea iodului în etanol prin amestecare. Dizolvarea în cazul dat se face într-un cazan din fontă emailat, înzestrat cu malaxor, ce se pune în funcţiune pe 30 min. După aceasta se sedimentează timp de 24 ore, apoi se filtrează, folosind vidul, printr-un strat triplu de tifon cu vată, întins pe o pîlnie de sticlă (filtru-ciupercă), în baloane de sticlă. Solu-

ţiile se pregătesc în secţii speciale. Sînt luate măsuri de protecţie a personalului: respiratoare, mănuşi de cauciuc. Soluţia de iod de 10% prezintă un lichid de culoare cafenie-închis, în straturi subţiri – transparentă. Are miros caracteristic de iod. Se volatilizează deja la temperatura camerei. Conţinutul de iod variază în limitele 9,5–10,5%. Întrebuinţarea: extern ca antiseptic, iritant şi la bolile de piele şi mucoase, pentru tratarea plăgilor în chirurgie etc. Intern se prescrie pentru profilaxia şi tratarea aterosclerozei. Livrarea: în flacoane de culoare oranj cîte 10,15 şi 25 ml.

Soluţia de iod de 5% (Solutio Iodi spirituosa 5%). Pentru prepararea soluţiei date se iau 50 g de iod cristalic, 20 g kaliu iodid, apă şi etanol de 95% în cantităţi echivalente pînă la 1000 de părţi după volum. Într-un bac de fontă emailat înzestrat cu malaxor se introduc iodul cristalic, kaliul iodid şi o cantitate dublă (faţă de kaliul iodid) de apă. În soluţia concentrată de kaliu iodid se va dizolva o cantitate mare de iod, mai ales dacă conţinutul va fi amestecat. Apoi se toarnă aproximativ 1/5 parte de etanol şi lichidul se amestecă timp de 15 min. pînă se va dizolva tot iodul. După aceasta se adaugă tot etanolul, apoi în porţii mici se adaugă amestecul de etanol şi apă în părţi egale, amestecînd continuu. Soluţia se sedimentează, după aceea se filtrează cu ajutorul filtrului-ciupercă sub vid. Soluţia de iod de 5% poate fi preparată şi prin metoda cu săculeţul cufundat în soluţia concentrată de kaliu iodid. După dizolvarea iodului se toarnă amestecul de apă şi etanol, spălînd astfel săculeţul de tifon. Soluţia de iod de 5% prezintă un lichid de culoare cafenie-roşietică-închis, transparentă în strat subţire, cu miros caracteristic de iod. Conţine iod 4,9–5,2%, kaliu iodid 1,9–2,1%, etanol nu mai puţin de 46%. Livrarea: în flacoane de culoare oranj cîte 10, 15 şi 25 ml şi în fiole cîte 1 ml. Conservarea: lista B, în loc ferit de lumină.

Tehnologia altor soluţii etanolice folosite pe larg în practica farmaceutică şi preparate, de obicei, în condiţiile de uzină se aseamănă îndeosebi cu cea a iodului prin dizolvarea prealabilă a substanţelor medicamentoase (camforul, uleiurile eterice, mentolul, acidul formic, acidul salicilic ş. a.) în etanol de concentraţia necesară. Particularităţile producerii lor sînt date în tab.8.

16.1.3. Soluţii uleioase (Solutiones oleosae)

Din grupa aceasta de preparate în FS X este introdusă numai soluţia de ulei camforat pentru uz extern *(Solutio Camphorae oleosae ad usum externum).* Acest preparat prezintă soluţie tipică. Camforul se dizolvă în

Tabelul 8

Denumirea preparatului	Componenţa, g în 1000 ml sol.	Particularităţile producerii	Condiţii tehnice	Întrebuinţarea	Conservarea
1	2	3	4	5	6
Spiritus camforatus Etanol camforat	Camfor 100,0 Etanol 90%—700,0 Apă pînă la 1000,0	Camforul se dizolvă în etanol prin amestecare, apoi se adaugă apa	Camfor (FS X) Densitatea nu mai mare de 0,888	Extern ca frictiune	În loc ferit de lumină
Spiritus acidi formici Etanol formic	Acid formic 14,0 Etanol 70% pînă la 1000,0	Dizolvarea şi amestecarea sub nişă	Acid formic Densitatea 0,898	–"–	În loc rece, ferit de lumină
Spiritus acidi salicilici 1%, 2% Etanol salicilic de 1% şi 2%	Acid salicilic – 10,0; 20,0 Etanol 70% pînă la 1000,0	Tehnica securităţii (irită mucoasa nazală, oftalmică)	Acid salicilic 0,95–1,05 sau 1,915–2,105 Densitatea 0,892	–"–	În flacoane oranj
Solutio acidi borici spirituosa 0,5%; 1%; 2%; 3%; 5% Soluţie de acid boric etanolică 0,5%; 1%; 2%; 3%; 5%	Acid boric 5,0; 10,0; 20,0; 30,0 sau 50,0 Etanol 70% pînă la 1000,0	Dizolvare prin amestecare	Acid boric (FS X)	Antiseptic,picături de urechi	În flacoane bine închise
Solutio mentoli spirituosae 1%; 2% Soluţie de mentol etanolică 1%, 2%	Mentol 10,0 sau 20,0 Etanol 90%—990,0 sau 980,0	Dizolvarea în reactor închis	Mentol (FS X)	Extern, antiseptic slab, fricţiuni	În flacoane bine închise, la rece
Solutionis viridis nitensis spirituosa 1% aut 2% Soluţie de verde briliant etanolică 1% sau 2%	Verde briliant 10,0 sau 20,0 Etanol 60% pînă la 1000,0	–"–		Antiseptic extern	–"–

ulei de floarea-soarelui încălzit la 40°C şi se filtrează la cald printr-un filtru uscat. Dizolvarea se face într-un cazan emailat care se închide cu capac, înzestrat cu o cămaşă de vapori pentru a fi încălzit, şi malaxor pentru amestecat. Preparatul prezintă o soluţie transparentă uleioasă de culoare galbenă şi miros de camfor. Conţinutul ei trebuie să fie în limitele 10,5–11,2%. Intră în componenţa diferitelor prescripţii şi linimente. Livrarea: în flacoane cîte 15 şi 30 g.

Ulei de mentol 1% sau 2% (Oleum Mentoli 1% aut 2%). Preparatul prezintă soluţia de mentol (natural sau racemat) în ulei de vaselină. Tehnologia este asemănătoare cu cea precedentă. Prezintă un lichid uleios cu miros slab de mentol. Livrarea: în sticle cîte 10 ml. Conservarea: la loc rece.

16.1.4. Soluţii glicerolice (Solutiones glycerolicae)

Din această grupă face parte soluţia Lugol cu glicerol pentru uz extern *(Solutio Lugoli).* Se prepară astfel: 20 g de kaliu iodid se dizolvă în 30 ml de apă într-un reactor emailat înzestrat cu malaxor. Apoi se adaugă 10 g de iod cristalic şi amestecarea continuă pînă la dizolvarea completă a iodului. Pe urmă se adaugă în porţii, amestecînd continuu, 940 ml de glicerol. Soluţia se filtrează prin filtru de presiune. Se foloseşte pentru ungerea mucoasei traheale a cavităţii bucale, cînd bolnavii suferă de anginã.

16.1.5. Standardizarea soluţiilor medicamentoase

Standardizarea soluţiilor medicamentoase se efectuează după concentraţia substanţelor active, densitate şi conţinutul etanolului în soluţiile etanolice. Concentraţia soluţiilor se determină prin metode de analiză fizico-chimice şi se exprimă în procente de masă sau masă-volum.

Densitatea lichidelor se determină cu ajutorul areometrului sau a picnometrului (FS XI, vol.I, p.24). Areometrul (densimetrul) la temperatura de 20°C arată mărimea densităţii lichidului $\mathcal{P}_{20}$ cu exactitatea de 0,01.

În caz de determinare a densităţii cu o precizie mai mare de 0,001 se foloseşte picnometrul. Se cîntăresc picnometrul gol (m), cu apă distilată (m_1) şi lichidul studiat (m_2). Densitatea $\mathcal{P}_{20}$ se calculează după formula:

$$\mathcal{P}_{20} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 0{,}99703}{m_1 - m} + 0{,}0012,$$

unde 0,99703 este densitatea apei la 20°C (g/cm³) avînd în vedere densitatea aerului; 0,0012 – densitatea aerului la 20°C şi presiunea barometrică de 1011 gPa (760 mm Hg).

Pentru obţinerea soluţiei de concentraţia necesară din soluţie mai concentrată diluarea se face cu solventul respectiv. Calculele se fac după formula respectivă ori după regula amestecării.

Calculul diluării după masă se face după formulele:

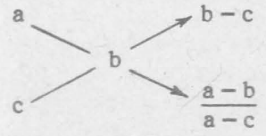
$$X = m\,\frac{b}{a};\quad X = m\,\frac{(b-c)}{(a-c)},\quad y = m - X,$$

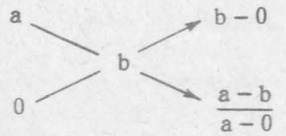
unde X – cantitatea necesară de soluţie concentrată (g, kg); y – cantitatea solventului corespunzător (g, kg); m – cantitatea de soluţie cu concentraţie necesară (g, kg); a – concentraţia soluţiei concentrate în procente de masă; b – concentraţia necesară în procente de masă; c – concentraţia soluţiei slabe în procente de masă.

Calculînd diluarea soluţiei concentrate după volum, se folosesc aceleaşi formule. În cazul dat x şi y înseamnă cantităţile de volum al soluţiilor corespunzătoare; a, b, c – concentraţiile corespunzătoare în procente masă-volum sau pentru etanol în procente de volum:

$$X = V\,\frac{b}{a};\quad X = V\,\frac{(b-c)}{(a-c)}.$$

După regula amestecării, în condiţia că concentraţia $a > b > c$ ori densitatea $\mathcal{P}_1 > \mathcal{P}_2 > \mathcal{P}_3$, datele se scriu în felul următor. În partea stîngă, colţul de sus, se arată concentraţia soluţiei mai concentrate a (ori densitatea soluţiei mai concentrate $\mathcal{P}_1$); în colţul din stînga, jos – concentraţia solventului sau a soluţiei mai slabe c (ori densitatea soluţiei $\mathcal{P}_3$), în caz de solvent pur c = 0, densitatea apei $\mathcal{P}_3 = 1$. În centru se scrie concentraţia necesară b (ori densitatea necesară $\mathcal{P}_2$). Cifrele din dreapta se obţin prin diferenţa pe diagonale din cele mari pe cele mici. Ele arată cantităţile corespunzătoare (pe orizontale) ale soluţiei concentrate b – c ori $\mathcal{P}_2 - \mathcal{P}_3$ şi a solventului a – b ori $\mathcal{P}_1 - \mathcal{P}_2$. Sumînd aceste mărimi, obţinem cantitatea soluţiei de concentraţia necesară a – c ori cantitatea soluţiei cu densitatea necesară $\mathcal{P}_1 - \mathcal{P}_3$



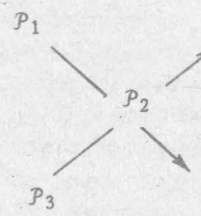


Com. 178

Dacă concentraţia este exprimată în procente de masă, cantităţile de soluţii se obţin în unităţi de măsură masă. Dacă concentraţia este exprimată în masă-volum (ori procente de volum la etanol), cantităţile se obţin în unităţi de volum.

Regula amestecării dă posibilitate de a calcula, în ce raporturi trebuie de luat soluţiile, pentru a obţine soluţia de concentraţia necesară, de determinat cantitatea soluţiei mai concentrate sau a solventului pentru a obţine soluţia de concentraţia necesară, de calculat ce cantitate de soluţie standard se va obţine din soluţia avută mai concentrată.

Calculele de diluare după densitate pot fi folosite la soluţiile ce nu se contractă la amestecare. Calculînd diluarea după densitate, cantităţile se obţin în unităţi de volum.



$P_2 - P_3$ ~ cantitatea soluţiei concentrate (ml, l) cu densitatea P_1,

$\frac{P_1 - P_2}{P_1 - P_3}$ ~ cantitatea diluantului (ml, L) cu densitatea P_3,

~ cantitatea soluţiei necesare (ml, L) cu densitatea P_2

Calculele diluării după volum:

$(P_2 - P_3)$ _____ $(P_1 - P_2)$,

V _____ X de unde $X = V \frac{(P_1 - P_2)}{(P_2 - P_3)}$.

Calculele diluării după masă:

$(P_2 - P_3)$ _____ $(P_1 - P_2)$

$\frac{m}{P_1}$ _____ $\frac{X}{P_3}$ de unde $X = m \frac{P_3 (P_1 - P_2)}{P_1 (P_2 - P_3)}$,

unde X – volumul (masa) solventului, l (kg); V şi m – volumul şi masa soluţiei mai concentrate cu densitatea P_1.

La fel se pot face calculele pentru cantitatea necesară a soluţiei mai concentrate, spre a obţine cantitatea necesară de soluţie standard ori pentru a întări soluţia slab concentrată. De exemplu, cînd este nevoie de întărit concentraţia unei soluţii diluate prea tare cu o substanţă solidă, calculele se efectuează după formula:

$$X = \frac{A (b - c)}{100 \cdot P - b},$$

unde X – cantitatea substanţei solide, care trebuie adăugată la soluţia diluată, g; A – volumul soluţiei diluate pregătite, ml; b – concentraţia soluţiei cerute masă-volum, %; c – concentraţia masă-volum factică a soluţiei, %; P – densitatea soluţiei cu concentraţia cerută masă-volum, kg/m^3.

Toate preparatele descrise în acest capitol se normează prin monografii farmaceutice (MF) sau monografii farmaceutice temporare (MFT).

16.2. SIROPURI

Siropuri *(Sirupi)* se numesc preparatele, care prezintă soluţii dense de zahăr în apă şi sucuri de fructe, cît şi amestecurile lor cu substanţe medicamentoase, tincturi şi extracte. Ele sînt nişte lichide transparente, vîscoase din cauza concentraţiei mari a zahărului în ele (pînă la 64%) cu mirosul şi gustul substanţelor, care intră în componenţa lor. Principala destinaţie a siropurilor este mascarea gustului neplăcut al substanţelor medicamentoase principale. În această privinţă sînt cele mai însemnate componente ale medicamentelor, prescrise copiilor.

Pentru prepararea siropurilor se foloseşte zahăr de calitate superioară – rafinat, care conţine nu mai puţin de 99,9% de zaharoză în recalcul la substanţa uscată şi nu mai mult de 0,4% de apă. Zahărul rafinat este de o culoare albă imaculată, cu ultramarină nu se înălbăstreşte. Prezenţa ei în zahăr poate fi pricina distrucţiei siropurilor în urma apariţiei în el a hidrogenului sulfurat.

Zahărul în etanol anhidru este insolubil, însă pe măsura diluării lui cu apă, solubilitatea zahărului se măreşte corespunzător. Aşa, de exemplu, la temperatura camerei în alcool 70% se dizolvă circa 16%, iar în cel de 40% – pînă la 37% zahăr.

Soluţiile apoase de zahăr la presiunea atmosferică normală fierb la temperatura mai sus de 100°C. Bunăoară, siropul, care conţine 50% zahăr, începe a fierbe la 101,8°C, 60% – la 103°C, 65% – la 103,8°C, 75% – la 107°C.

Concentraţia mare a zahărului (circa 65%) face soluţiile practic saturate, presiunea osmotică ridicată a căreia preîntîmpină complet creşterea şi dezvoltarea microorganismelor. Din această cauză siropurile nu se supun distrucţiei microbiene şi se conservează bine atît ca atare, cît şi cu conţinut de substanţe medicamentoase.

Zahărul obişnuit nu se foloseşte pentru prepararea siropurilor, deoarece el conţine o cantitate neînsemnată de proteine şi poliglucide, care îi redau o

culoare gălbuie şi un gust slab neplăcut. Zahărul este o substanţă puternic higroscopică, de aceea pînă la producerea siropurilor el trebuie conservat în încăperi cu umiditatea relativă a aerului de pînă la 85%.

16.2.1. Clasificarea şi nomenclatura siropurilor

În dependenţă de componenţa siropurilor, cunoaştem siropuri corective de gust şi siropuri medicamentoase.

Siropurile corigente ale gustului se folosesc numai cu acest scop. Din această grupă fac parte siropul de zahăr şi toate siropurile din fructe. Siropurile medicamentoase conţin unele substanţe medicamentoase sau altele.

Nomenclatura contemporană a siropurilor include următoarele preparate: a) corective de gust – siropul de zahăr, de vişine şi de zmeură; b) medicamentoase – siropul de nalbă mare *(Alteae)*, revent, de lemn-dulce, pertusină, holosas, de măceş, sirop de aloe cu fier.

Siropul de zahăr este normat de FS X, toate celelalte de FS IX sau MFT.

16.2.2. Producerea siropurilor corective de gust

Siropul de zahăr (Sirupus sacchari). Siropul de zahăr se prepară în cazane de fiert siropul, confecţionate din cupru şi înzestrate cu cămaşă de abur. Cazanul are capac, o parte din care se deschide. Pe capac este fixată o ţeavă de ventilare pentru înlăturarea vaporilor. Amestecarea masei cazanului se face cu un malaxor tip ancoră ce are o viteză de rotaţie 47 turaţii/min. Malaxorul se pune în mişcare de către un motor, instalat deasupra cazanului, printr-un reductor. Siropul finit se descarcă prin ştuţul inferior care se închide cu o supapă. Pentru reglarea lui există o instalaţie cu şurub, care se roteşte cu un mîner. Pentru fierberea cantităţilor neînsemnate de sirop sînt îndestulătoare ceştile din fontă emailată dotate cu manta, care se închid cu un capac şi malaxor de lemn.

Pentru prepararea siropului în cazan mai întîi se toarnă apa în raportul 0,36 l la 0,64 kg de zahăr, apoi în manta se dă drumul la abur, se încălzeşte apa pînă la 60–70°C şi prin amestecarea continuă se toarnă în porţiuni zahărul calculat. După dizolvarea completă a zahărului siropul se aduce de două ori la fierbere. Spuma formată (proteinele şi poliglucidele) se înlătură. Fierberea siropului nu trebuie să fie prea lungă (încălzirea pentru dizolvarea

zahărului 35–40 minute şi fierberea de două ori cîte 20–25 minute), deoarece siropul se îngălbeneşte din cauza distrucţiei parţiale (caramelizării) a zahărului. Semn că siropul este gata serveşte dispariţia spumei de pe suprafaţa lui. Caramelizarea deplină are loc la încălzirea zahărului pînă la 180–190°C, parţial ea se produce dacă siropul s-ar fierbe timp îndelungat.

Siropul gata se culege într-un colector în stare fierbinte prin ştuţul inferior, se strecoară printr-o sită metalică şi se filtrează fierbinte. Filtrele utilizate cu acest scop pot fi de diferite construcţii. Operaţiile de mai sus se fac numaidecît cu sirop fierbinte, deoarece în stare răcită el devine foarte vîscos.

Siropul de zahăr prezintă un lichid transparent, incolor, inodor, cu gust dulce, mediu neutru; densitatea 1,308–1,315.

Siropul de vişine (Sirupus cerazi) şi *siropul de zmeură (Sirupus Rubi idaei)* se prepară prin dizolvarea a 62 părţi de zahăr în 38 părţi de suc transparent fermentat din fructele sus-amintite. Fructele proaspete de zmeură şi vişine conţin pînă la 82% de apă, iar dintre substanţele dizolvate pînă la 10% alcătuieşte zahărul (zaharoza şi zahărul inversat), acizii organici 1,3–2,7% (în recalcul de acid malic), pectinele, substanţele tanante, coloranţii şi acidul ascorbic – aproximativ 25 mg%.

Pentru a obţine preparate stabile este necesar ca din sucul de fructe preliminar să fie înlăturate pectinele, deoarece după fierberea sucului cu zahăr şi răcirea lui posterioară ele vor duce la transformarea siropului într-un gel.

Procesul preparării siropurilor din fructe se începe cu sortarea materiei prime, din care trebuie să fie înlăturate toate fructele verzi şi stricate şi de asemenea frunzele şi crenguţele care au nimerit ca impurităţi. Fructele sortate se strivesc cu ajutorul unui concasor cu valţuri. Lăţimea fisurii între valţuri pentru zmeură se instalează la 2–3 mm, iar pentru vişine – 3–4 mm cu evidenţa că prin aceasta nu se vor mărunţi şi sîmburii lor. Valţurile se rotesc cu o viteză de 50–100 turaţii/min.

Produsul zdrobit se introduce în baloane de sticlă cu gît larg, umplute pe 2/3 din volum, deasupra se acoperă cu o cantitate mică (1,5–2%) de zahăr, baloanele se închid cu dopuri în care sînt două orificii şi se lasă să fermenteze la temperatura 20–25°C timp de cîteva zile. În unul din orificiile dopului este introdusă o ţeavă de sticlă, capătul inferior al căreia aproape atinge fundul vasului. În alt orificiu se introduce o ţeavă de sticlă îndoită, capătul inferior al căreia se află sub dop, iar cel superior este cufundat într-un vas cu apă (pentru a urmări eliminarea CO_2). Masa din cînd în cînd se amestecă prin ondulaţie. Fermentarea se consideră finită atunci cînd eliminarea CO_2 s-a oprit şi proba sucului filtrat nu se tulbură dacă adăugăm o jumătate de cantitate de etanol.

Pectinele nu se dizolvă în etanol şi dacă fermentarea nu s-a terminat, cad în precipitat. La fermentarea etanolică (se fermentează zahărul) sucul este limpede. Fermentarea poate fi efectuată în butoaie de stejar. Cînd fermentarea a luat sfîrşit, produsul obţinut se strecoară printr-un filtru-sac, iar restul se presează în presă, treptat mărindu-se presiunea.

Sucul colectat se decantează timp de 2–3 zile, după aceea el uşor se scurge de pe precipitat timp de 2–3 zile, se filtrează şi imediat se prepară siropul. Pentru aceasta sucul se trece în cazanul de fiert sirop, se încălzeşte pînă la 70°C, se dizolvă în zahăr în proporţie corespunzătoare şi siropul se aduce la fierbere (înlăturînd spuma), apoi el se toarnă într-un vas, după necesitate filtrîndu-l printr-un strat triplu de tifon. Pentru siropurile din fructe cazanele trebuie confecţionate din cupru roşu (necositorit). De la staniu siropurile capătă o nuanţă întunecată. Fierberea îndelungată şi aflarea în cazanul de cupru duc la apariţia în sirop a impurităţilor de cupru şi pierderea aromei. Este mai bine de folosit cazane emailate, nichelate sau argintate.

Farmacopeea IX admite prepararea siropurilor de zmeură şi vişine din extractele alimentare corespunzătoare de calitate superioară. În acest caz 4 părţi de extract se amestecă cu 96 părţi de sirop de zahăr.

Siropul de vişine este transparent, de culoare roşie-închis, cu miros caracteristic plăcut (prezenţa benzaldehidei, formate în urma descompunerii amigdalinei, aflate în sîmburi) şi gust dulce-acriu. Densitatea 1,305–1,330 (pentru ambele siropuri). Conservarea: în recipiente închise etanş, în loc rece şi întunecat.

16.2.3. Siropurile medicamentoase

Siropul de nalbă mare (Sirupus Althaeae) se prepară prin amestecarea a două părţi de extract uscat de rădăcină de nalbă mare cu 98 părţi sirop de zahăr. În lipsa extractului se poate de utilizat rădăcina de nalbă mare. Cu acest scop 4 părţi de rădăcini fragmentate se macerează timp de 4 ore cu 50 părţi de apă în prezenţa unei părţi de etanol 90% (conservant). Extracţia obţinută se strecoară, fără a presa rămăşiţa. Prin încălzire în 36 părţi de filtrat se dizolvă 64 părţi de zahăr, siropul se aduce la fierbere, se evaporă pînă la 95 părţi şi la sirop se adaugă 5 părţi de etanol (ca conservant). Siropul de nalbă mare prezintă un lichid dens, transparent, de culoare gălbuie, cu miros slab specific şi gust dulciu. Densitatea 1,322–1,327. Conservarea: în recipiente cu volumul pînă la 200 ml, în loc rece. Se foloseşte ca expectorant în mixturi.

Siropul de revent (Sirupus Rhei). Se prepară prin dizolvarea a 1,25 părţi de extract uscat de revent în amestec alcătuit din 2 părţi de etanol de 90% şi 3 părţi de apă de fenicul. Soluţia filtrată se amestecă cu 95 părţi sirop de zahăr şi se aduce la fierbere. În lipsa extractului uscat se pot folosi rădăcinile şi rizomii de revent. Pentru aceasta 5 părţi de rădăcină şi rizomi de revent fragmentat se macerează cu 50 părţi apă timp de 12 ore. Pentru extragerea deplină a emodinelor (substanţe cu caracter de acizi slabi) se adaugă 1/2 părţi de kaliu hidroxid. Extractul se varsă, restul se scurge puţin, lichidele se amestecă, se fierb şi se filtrează. În 36 părţi de filtrat se dizolvă 64 părţi de zahăr, siropul se aduce la fierbere, se concentrează pînă la 95 părţi. La sirop se adaugă 3 părţi de apă de fenicul şi 2 părţi de etanol.

Siropul de revent prezintă lichid de culoare roşie-brună cu miros şi gust specific; se amestecă cu alcoolul, formînd soluţie transparentă. Cu apa formează o soluţie clară sau puţin opacă. Densitatea 1,310–1,344. Cu amoniacul dă o reacţie caracteristică la antraheterozide. Siropul de revent uşor se alterează. Din această cauză el se toarnă fierbinte în recipiente de volum mic, care imediat se închid şi dopurile se acoperă cu parafină topită. Conservarea: la loc rece. Se administrează *per se* în pediatrie ca un purgativ uşor.

Siropul de lemn-dulce (Sirupus Glycyrrhizae). Se prepară prin amestecarea a 4 părţi de extract dens de lemn-dulce la o încălzire slabă cu 86 părţi sirop de zahăr, după ce se adaugă 10 părţi alcool de 90%. Siropul de lemn-dulce prezintă un lichid de culoare gălbuie-brună cu gust şi miros specific. Densitatea 1,29–1,31. Se păstrează în recipiente bine închise, la loc rece. Se foloseşte ca expectorant şi purgativ uşor *per se* sau în mixturi.

Pertusina (Pertusinum) – soluţie din 12 părţi de extract lichid de cimbru şi cimbrişor şi o parte de natriu sau kaliu bromid în amestec din 82 părţi de sirop de zahăr şi 5 părţi alcool de 96%. Într-un cazan de fontă emailat se încarcă siropul de zahăr şi prin amestecare se dizolvă în el kaliu bromid. Apoi se adaugă amestecul de extract lichid şi etanol, din nou se amestecă timp de 15 min. şi se lasă să se decanteze timp de 24 de ore. După decantare lichidul se filtrează printr-un strat triplu de tifon şi se toarnă în recipiente a cîte 100 g.

Pertusina prezintă un lichid întunecat, cu miros aromat şi gust dulciu. Densitatea 1,22–1,27. Se păstrează în loc rece. Se administrează în pediatrie ca expectorant şi pentru uşurarea tusei în caz de bronşită şi tusă convulsivă.

Siropul de măceş (Sirupus fructi rosae) se prepară din concentratul apos şi siropul de zahăr invertit (pentru stabilizarea acidului ascorbic). În cazanul emailat de fiert siropul, dotat cu cămaşă de abur şi malaxor tip ancoră, se încarcă, conform prescripţiei, zahărul şi apa. După adăugarea acidului citric

(sau tartric) se încălzeşte 30–40 min. la temperatura 90°C. În acest timp circa 30% de zahăr se invertează. După o perioadă de răcire siropul se trece prin pompă în filtrul-presă. Filtratul se strînge într-un măsurător, de unde în porţiuni aparte se trece în malaxor. Tot acolo din măsurător se toarnă concentrat de măceş. După malaxare amestecul, cu ajutorul pompei, se trece într-un măsurător tip colector, de unde siropul nimereşte în aparatul de divizare (în flacoane cîte 100 sau 200 g), iar de acolo la conveierul de divizare şi mai departe la ambalare.

Preparatul prezintă un lichid roşu-brun de consistenţa siropului fără particule suspendate. Gustul este dulciu, iar mirosul specific fructelor de măceş. Reziduul uscat constituie 71–73%, acidul ascorbic – nu mai puţin de 4 mg/ml, zahărul – nu mai puţin de 50%. Densitatea 1,37. Siropul se conservează mai bine la temperatura de pînă la 12°C. Doza pentru 24 ore: 1–3 linguriţe în caz de insuficienţă şi lipsa vitaminelor (în organism), mai ales la copii.

Siropul de aloe cu fier (Sirupus aloë cum ferro). La 881 părţi de sirop din sucul de aloe se aduc 100 părţi de soluţie de fier clorid proaspăt pregătită cu conţinut de 20% de fier, 15 părţi de acid clorhidric diluat şi 4 părţi de acid citric (sau tartric). Densitatea 1,28–1,33. Conţinutul de fier oxidat trebuie să fie nu mai mare de 0,002%. Fisionarea: cîte 100 şi 200 g în recipiente de sticlă. Se administrează în caz de anemie. În condiţii rele de stocare (în loc ferit de lumină sau în recipient întunecat) siropul de aloe cu fier treptat se transformă într-un lichid gri, ce se lămureşte prin oxidarea perclorurii de fier în compuşi ai oxidului de fier. Dacă procedeul de oxidare se află în stadiul începător, siropul mai poate fi corectat, expunînd recipientele cu sirop la lumina solară.

Analiza siropurilor. La analiza tuturor siropurilor se determină densitatea, iar în cazul indicaţiilor MF şi ale MFT se controlează prezenţa metalelor grele, a melasei de amidon, anhidridei sulfuroase, coloranţilor.

16.3. APELE AROMATICE

Ape aromatice *(Aquae aromaticae)* se numesc preparatele, care conţin în soluţia apoasă sau etanol apoasă uleiuri eterice. Ele prezintă lichide transparente sau puţin opace, cu mirosul substanţelor încorporate în ele. Însemnătatea curativă a apelor aromatice, de obicei, este limitată prin corijarea mirosului şi gustului medicamentelor, în componenţa cărora intră substanţe cu

proprietăţi organoleptice neplăcute. Însă ele uneori posedă şi proprietăţi particulare curative, care se manifestă printr-o acţiune slabă antiseptică şi salivară, intensificare a proprietăţilor resorbtive şi peristaltice ale stomacului. În această privinţă se deosebeşte apa aromatică de migdale, care se foloseşte în unele cazuri ca preparat curativ.

Apele aromatice pot fi obţinute prin două metode: prin antrenarea produsului vegetal cu conţinut de ulei eteric cu vapori de apă şi prin dizolvarea în apă a uleiurilor eterice. În trecut apele aromatice se obţineau numai prin antrenare. A doua metodă se foloseşte mai pe larg în practica farmaceutică ca fiind rapidă şi simplă. Însă trebuie menţionat că apele aromatice de aceeaşi numire, dar preparate prin diferite metode, nu sînt identice. Prin antrenare în apa aromatică trece tot complexul de substanţe aromatice volatile, tipice plantei date. Preparînd apă aromatică din uleiul eteric obţinut din aceeaşi plantă, preparatul va fi lipsit de acele componente ale uleiului eteric care, fiind uşor solubile în apă, au trecut cu distilatul în condensat.

16.3.1. Ape aromatice preparate prin antrenare (Aquae aromaticae per destillationem parandae)

Metoda preparării apelor aromatice prin antrenarea cu vapori de apă principial nu se deosebeşte prin nimic de metoda preparării uleiurilor eterice prin metoda antrenării cu vapori. Diferenţa constă numai în aceea că în cazul apelor aromatice procedeul antrenării se face astfel, încît uleiul eteric după condensarea vaporilor lui se dizolvă complet într-o cantitate de distilat. Cu scopul ridicării concentraţiei uleiului eteric în apa aromatică, cît şi pentru stabilizarea preparatului, deseori se adaugă etanol (pînă la 20%) la distilat în colector (apă aromatică) sau în amestecul cu care se umectează produsul înainte de a fi antrenat (apa de coriandru). Deoarece procedeele de producţie sînt asemănătoare şi bazele lor teoretice sînt analogice.

16.3.1.1. Bazele teoretice ale procesului de antrenare a uleiurilor eterice cu vapori de apă

Antrenînd uleiurile eterice cu apa, avem de a face cu sisteme binare, alcătuite din două lichide, reciproc insolubile şi chimic nereacţionînd unul cu altul (parţial totuşi uleiul eteric se dizolvă în apă). Pentru atare amestecuri

este caracteristic, că ele fierb la temperatură mai mică decît fiecare din componente în parte. Bunăoară, benzaldehida fierbe la 173,3°C (la presiunea normală), iar amestecul ei cu apa – la 97,9°C. Trebuie de menţionat că cît de ridicată n-ar fi temperatura de fierbere a substanţei date, cu apa ea se va distila la o temperatură totdeauna mai joasă decît 100°C, deoarece temperatura de fierbere a amestecului este mai joasă decît punctul de fierbere al oricărui component, inclusiv şi al apei. Să luăm un exemplu, cînd distilării i se supune un singur component – apa. În acest caz apa va începe a fierbe la acea temperatură, cînd presiunea vaporilor ei va deveni egală presiunii atmosferice, deci la 100°C, dacă presiunea atmosferică va fi egală cu 760 mm Hg (10, 13 x x 10^4 N/m^2). Această temperatură nu se va schimba atît timp cît va avea loc procesul distilării. Admitem că la apă se adaugă ulei eteric. Deasupra amestecului se va observa presiunea vaporilor fiecărui din aceste lichide. Conform legii lui Dalton, presiunea generală a amestecului vaporilor este egală cu suma presiunilor parţiale ale componentelor:

$$P = P_a + P_u,$$

unde P_a – presiunea parţială a apei; P_u – presiunea parţială a uleiului.

Ca rezultat presiunea amestecului vaporilor va atinge pe cea atmosterică încă pînă la fierberea apei. Dacă vom lua, bunăoară, terebentina şi apa, atunci la presiunea atmosferică prima va fierbe la 160°C, a doua – la 100°C, însă prin distilarea amestecată ele se vor antrena la 95,5°C, deoarece la această temperatură presiunea parţială a terebentinei va fi egală cu $1,52 \cdot 10^4$ N/m^2 (114 mm Hg), iar a apei – $8,61 \cdot 10^4$ N/m^2 (646 mm Hg), ce în sumă va da $10,13 \cdot 10^4$ N/m^2 (760 mm Hg). Aici are loc fenomenul cînd o parte din presiunea vaporilor unui lichid (apa) se suprapune deasupra vaporilor altui lichid (terebentina). Astfel se atinge acelaşi efect, care s-ar obţine, bunăoară, dacă presiunea la distilarea terebentinei ar fi coborîtă pînă la 114 mm Hg, sau ce este tot aceea pentru apă – 646 mm Hg. Trebuie de adăugat că temperatura antrenării amestecului descris (95,5°C) va fi constantă atîta timp, cît terebentina se va afla de sine stătător. Cum numai ea dispare şi restul de terebentină se dizolvă în apă, se schimbă şi presiunea, şi temperatura, şi raportul dintre componente în amestecul lor de vapori.

Calcularea raporturilor în amestecul de vapori ai uleiului eteric şi ai apei se efectuează după legea lui Dalton.

Pentru cazul amestecului discutat *terebentină + apă* vaporii de apă vor ocupa volumul:

760 _____ 100 $\qquad X = \dfrac{646 \cdot 100}{760} = 85\%,$

646 _____ X

iar a terebentinei: $X_1 = \dfrac{114 \cdot 100}{760} = 15\%.$

Calcularea cantităţilor componentelor în amestec (sau ce este una şi aceeaşi, în distilat) se face după formula:

$$\frac{g_a}{g_u} = \frac{M_a \cdot P_a}{M_u \cdot P_u},$$

unde g_a şi g_u – masele vaporilor de apă şi ulei eteric; P_a şi P_u – presiunile lor parţiale; M_a şi M_u – masele lor moleculare relative.

Din această formulă reiese că prin antrenarea a două lichide, insolubile reciproc, şi care chimic nu reacţionează între ele, cantităţile lor în greutate a amestecului vaporilor lor se raportă între ele, ca şi produsul presiunilor lor parţiale la masa lor moleculară.

Înlocuind în formulă mărimile corespunzătoare pentru amestecul terebentină-apă, vom obţine:

$$\frac{g_a}{g_u} = \frac{646 \cdot 18}{114 \cdot 136} = \frac{11628}{15504} = \frac{0,75}{1},$$

deci fiecărei părţi în greutate de terebentină la presiunea normală în distilat îi corespund 0,75 părţi (masă) apă sau, dacă vom exprima datele în procente, conţinutul apei în amestecul vaporilor este:

(0,75 + 1) _____ 100 $\qquad a, \% = \dfrac{100 \cdot 0,75}{1,75} = 42,9\%,$

0,75 _____ a, %

iar conţinutul terebentinei (u) în amestecul vaporilor:

(0,75 + 1) _____ 100 $\qquad u, \% = \dfrac{100 \cdot 1}{1,75} = 57,1\%.$

1 _____ u, %

Calculînd componenţa procentuală a amestecului vaporilor, totodată se află şi consumul teoretic al vaporilor ce are loc la hidrodistilarea uleiului eteric. Datele practice căpătate au o eroare neînsemnată de la cele teoretice.

Antrenînd uleiurile eterice din produsul vegetal, se consumă cu mult mai mulţi vapori decît la antrenarea uleiurilor obţinute aparte. Cauza constă în aceea că uleiul eteric în plante se află în glande, canale, pungi. Deci, nu există un contact direct al uleiului eteric cu apa. Pînă ce uleiul difuzează prin membranele celulelor, vaporii se consumă fără scop. O însemnătate oarecare o au de asemenea şi legăturile superficiale dintre particulele drogului şi ale

uleiului eteric, care reţin o cantitate oarecare de ulei eteric. În sfîrşit, uleiurile grase, ceara şi răşinile sînt nişte factori, care au un rol însemnat şi influenţează mărirea consumului vaporilor. Aceste substanţe dizolvîndu-se în uleiul eteric, coboară elasticitatea vaporilor lor şi ca rezultat creşte cantitatea de apă în distilat.

În cazul preparării apelor aromate prin antrenarea cu vapori preliminar procedeului distilării, de obicei, are loc macerarea drogului cu apă timp de 12 ore, uneori în prezenţa etanolului. Aceasta simplifică considerabil difuzia uleiurilor eterice din canale (de exemplu, la coriandru) şi pungi, şi se obţine distilat de concentraţia necesară.

16.3.1.2. Apa de migdale amare *(Aqua Amygdalarum amararum)*

Se întrebuinţează în calitate de preparat medicamentos de la începutul sec.XIX. Ca materie primă servesc seminţele migdalului amar *(Amygdalus communis L. var. amara)*. Seminţele nu conţin ulei eteric în stare liberă: el este legat chimic în glicozida amigdalină. De aceea antrenarea trebuie să fie precedată de descompunerea amigdalinei, care are loc în oarecare condiţii (în prezenţa apei la temperatura camerei) sub acţiunea fermentului emulsina în seminţe. Astfel amigdalina se descompune în aldehida benzoică, hidrogen cianid şi glucoză:

$$C_6H_5CH\begin{matrix}CN\\OC_{12}H_{21}O_{10}\end{matrix} + H_2O \rightarrow C_6H_5CHO + HCN + 2\,C_6H_{12}O_6\,.$$

Aldehida benzoică şi hidrogenul cianid în stare liberă se capătă numai parţial. Partea cea mai mare a lor se va găsi în formă de benzaldehidcianhidrină:

$$C_6H_5C\begin{matrix}CN\\H\\OH\end{matrix}$$

Astfel, printre produsele vegetale se vor afla: benzaldehidcianhidrina, aldehida benzoică şi hidrogenul cianid. Primele două produse asigură mirosul specific al preparatului – miros de migdale amare.

Seminţele migdalului amar sînt bogate în ulei gras (pînă la 50%), care are preţ costisitor atît din punct de vedere medical, cît şi alimentar. De aceea apa de migdale amare se obţine din seminţele degresate, din macuhul lor. Se recomandă să fie folosit macuhul obţinut în urma presării la rece a uleiului, deoarece prin presarea fierbinte enzima emulsina, ca substanţă proteică se va denatura şi turtele de macuh nu vor conţine cantitatea necesară de catalizator. Pentru a prepara apa de migdale 12 părţi de macuh de seminţe de migdal măcinat groscior se introduc în alambic, se acoperă cu 20 părţi de apă, se amestecă riguros şi se macerează în cazanul închis timp de 12 ore la temperatura camerei. Astfel amigdalina şi emulsina, ca substanţe solubile în apă, se extrag cu apa. Totodată are loc hidroliza amigdalinei.

Instalaţia de antrenare trebuie să fie strînsă riguros şi căptuşită bine în locurile de unire a diferitelor părţi. Capătul ţevii condensatorului trebuie să fie cufundat în etanol, care în cantitate de 3 părţi se toarnă în colector. Datorită acestui fapt se preîntîmpină pierderea cianurii de hidrogen (şi nimerirea ei în mediul ambiant). În afară de aceasta, prin antrenare etanolul va înrîuri dizolvarea activă a benzaldehidei şi a benzaldehidcianhidrinei şi totodată va preîntîmpina hidroliza cianurii de hidrogen:

$HCN + H_2O \rightarrow HCONH_2$ **(amida formică),**
$HCN + 2H_2O \rightarrow HCOONH_4$ **(amoniu formic).**

Cînd termenul de macerare s-a epuizat, începe antrenarea, trecînd abur acut prin amestec. Încălzirea se face la început încet, mărind apoi treptat cantitatea vaporilor acuţi. Cînd în colector vor fi strînse 12 părţi de distilat (împreună cu etanol), se va schimba colectorul şi se vor mai strînge în plus încă 3 părţi de distilat. Apoi în ambele părţi de distilat se determină conţinutul de hidrogen cianid şi dacă în distilatul principal conţinutul lui va fi mai mare de 0,1%, distilatul se diluează conform calculelor cu al doilea distilat, la care se adaugă cantitatea necesară de alcool. Apa de migdale aromatică poate fi preparată de asemenea prin diluarea apei de migdale concentrată cu alcool de 45%. Concentratul se prepară prin dizolvarea uleiului eteric al migdalului amar în alcool de 95% (soluţii de 20 şi 40%).

Apa de migdale amare prezintă un lichid incolor, aproape transparent, cu miros caracteristic de migdal amar. Densitatea nu e mai mare de 0,960. Conţine etanol în cantitate de 20–22%. Conţinutul de hidrogen cianid trebuie să fie în limitele 0,09–0,11%, în această cantitate intră şi partea de hidrogen cianid liber care trebuie să fie pînă la 0,02%. Preparatul se foloseşte în calitate de analgezic, calmant al SNC, care micşorează temperatura şi provoacă fenomene de febritate. Lista B. 0,8–1,6 ml (30–60 picături).

Preparatul se conservează în recipiente de sticlă bine închise, de culoare oranj, în loc rece, ferit de lumină. Cu timpul în urma diferitelor transformări chimice în preparat pot apărea astfel de impurităţi nedorite ca: amoniacul, amoniul clorid, benzhidramina, benzoina, acidul benzoic etc. Din cauza acestor impurităţi apa de migdale devine tulbure, capătă un miros neplăcut, în preparat se micşorează conţinutul de hidrogen cianid, apar cristale de benzoină.

***Apa etanolică de coriandru (Aqua Coriandri spirituosa)* în calitate de preparat medicamentos pentru prima dată a fost inclusă în FS VIII. Pentru prepararea ei o parte de fructe de coriandru măcinate *(Coriandru sativum L.)* se macerează cu un amestec alcătuit din o parte de etanol şi 10 părţi apă**

timp de 12 ore. O dată cu expirarea termenului indicat,se dă drumul în alambic la aburi acuţi şi se culeg 10 părţi de distilat, care este preparatul finit. Apa etanolică de coriandru prezintă un lichid incolor, transparent sau puţin opac, cu miros de coriandru şi gust plăcut de mirodenie. Densitatea 0,950–0,980. Fructele coriandrului conţin circa 0,5% ulei eteric. Astfel, se obţine apă aromatică de concentraţia 1 : 2000. Apa etanolică de coriandru se administrează ca corectiv de gust şi miros al medicamentelor.

16.3.1.3. Ape aromatice preparate prin dizolvare
(Aquae aromaticae per mixtionem cum oleo paranda)

Apele aromatice din această grupă se prepară prin triturarea în mojar a unei părţi de ulei eteric cu 10 părţi de talc, după ce masa primită se trece într-un balon de sticlă şi se agită puternic cu apă încălzită la 60–70°C. Prin triturare părticelele de talc se acoperă cu o membrană de ulei eteric, datorită căreia se măreşte puternic suprafaţa fazei uleioase. Acest fapt, cît şi utilizarea apei încălzite, asigură dizolvarea activă şi deplină a uleiului eteric în apă. Lichidul răcit se filtrează printr-un filtru de hîrtie prealabil umectat cu apă (prin aşa filtru nu trec picăturile de ulei nedizolvate).

Apele aromatice de mentă şi fenicul (1 : 1000) se utilizează în mixturi în calitate de *corectiv.* Apa de fenicul se utilizează şi în pediatrie, în caz de meteorism, iar cea de mentă – la clătiri; apa de trandafir este, de obicei, un preparat cosmetic şi se prepară în raportul de 1 : 4 000.

Toate apele aromatice trebuie să fie conservate în recipiente de sticlă, în loc rece. Ca semn de descompunere a lor serveşte apariţia tulburelii şi a fulgilor, gustul mucilaginos şi mirosul neplăcut.

Capitolul 17

SPECII (SPECIES). PULBERI (PULVERIS)

17.1. SPECII

Atît speciile, cît şi pulberile fac parte din formele medicamentoase solide.

Speciile prezintă amestecuri de produse vegetale, fragmentate potrivit, cu sau fără adaos de alte substanţe medicamentoase. Ele servesc la prepararea

soluţiilor extractive apoase ca: ceaiurile, infuziile şi decocturile pentru clătiri, băi etc. sau se folosesc pentru fumigaţii. Se pot aplica şi ca atare îmbinate cu apa caldă pentru comprese calde.

Pînă în secolul trecut, produsele vegetale, respectiv speciile, au ocupat un loc important în arsenalul terapeutic. Ca urmare a izolării principiilor active în stare pură şi mai ales a dezvoltării impetuoase a sintezelor de medicamente, astăzi speciile au o importanţă redusă; deşi au proprietăţi prioritare faţă de alte forme medicamentoase, numărul lor în farmacopei, formulare a scăzut.

S-a dovedit însă şi prin metode de investigaţii moderne că datorită compoziţei complexe în care se găsesc principiile active în plantele medicinale, acţiunea farmacodinamică a ceaiurilor diferă de acţiunea principiilor active pure şi, în anumite cazuri, mai ales la îmbolnăviri cronice, utilizarea lor este pe deplin justificată.

Speciile sînt denumite ori după componentul lor principal, ori după numele persoanei care a formulat compoziţia, ori în funcţie de modul de întrebuinţare sau, cel mai frecvent, după acţiunea terapeutică.

În trecut speciile se preparau exclusiv în farmacii, actualmente majoritatea lor se prepară pe scară industrială. Aceasta se explică, în primul rînd, prin operaţia grea de fragmentare a produsului vegetal. În afară de aceasta,în condiţiile de uzină există toate posibilităţile desăvîrşirii de mai departe a acestei forme medicamentoase atît în privinţa calităţii fragmentării şi omogenităţii amestecării, cît şi prin lichidarea neajunsului principal al speciilor – inexactitatea dozării lor la administrare.

17.1.1. Prepararea speciilor

Prepararea speciilor constă din următoarele etape: fragmentarea, cernerea, amestecarea, ambalarea şi etichetarea.

Produsele vegetale care intră în componenţa speciilor se fragmentează fiecare aparte în funcţie de structura ţesutului vegetal respectiv şi de proprietăţile principiilor active.

Frunzele, partea aeriană, scoarţa, rădăcinile şi rizomii se fragmentează cu ajutorul tocătoarelor.

Rădăcinile şi rizomii mai apoi se fragmentează în mori cu discuri sau în concasoare cu valţuri. Fructele, seminţele şi frunzele fragile (strugurii-ursului, merişorul, eucaliptul) se fragmentează folosind diferite mori. Florile, cu excepţia celor de tei, de lumînărică şi de muşeţel, se folosesc integre.

Gradul de fragmentare este determinat de modul de administrare a speciei. Speciile pentru prepararea infuziilor şi decocturilor *(Species ad infusum et decoctum)*, administrate intern sub formă de ceaiuri, pentru gargare, comprese etc., trebuie să aibă următoarele dimensiuni ale particulelor: frunzele şi partea aeriană – 4–6 mm, tulpinile, scoarţa şi rădăcinile – 3 mm, fructele şi seminţele – 0,5 mm, speciile pentru fumigaţii *(species fumales)* – 3 mm, speciile pentru băi *(species pro balneo)* – 2 mm. După fragmentare speciile se cern de praf prin site cu diametrul orificiilor 0,2 mm.

Părţile componente ale speciilor se amestecă în tobe de amestecare care asigură o omogenizare mai perfectă.

Obţinerea unui amestec omogen este o operaţie destul de dificilă, întrucît fragmentele speciilor au diferită mărime, formă, masă şi de aceea sînt predispuse de a se stratifica.

În specii se pot încorpora diferite substanţe medicamentoase (pulberi, uleiuri volatile etc.). Încorporarea acestor substanţe se poate realiza prin diferite procedee:

– pulberile solubile se dizolvă în cantitate minimă de apă necesară dizolvării şi produsul vegetal, aşezat într-un strat subţire, se pulverizează cu această soluţie concentrată, apoi se usucă în dulapul de uscare la 40°C;

– pulberile insolubile se presară pe stratul subţire al produsului vegetal umezit în prealabil cu apă sau etanol diluat;

– uleiurile volatile şi extractele se dizolvă în etanol şi se încorporează în mod analog sărurilor solubile.

17.1.2. Tehnologia particulară şi nomenclatura speciilor

Exemplu de preparare a speciei oficinale antiastmatice. În componenţa ei intră părţi masă: frunze de măselariţă – 1; frunze de mătrăgună – 2; frunze de laur – 6; natriu nitrat – 1. Pulberea grosieră de frunze (sita cu orificiile diametrului 3 mm) este amestecată în malaxorul cu palete. Apoi amestecul se umectează cu natriu nitrat (în 3 părţi de apă) şi din nou se amestecă riguros. Amestecul umectat se usucă la temperatura de pînă la 60°C pînă se obţin 10 părţi masă. Umiditatea în specie nu trebuie să depăşească 12%, cenuşa – 25%, conţinutul alcaloizilor să fie în limitele 0,2–0,25%. În cazul cînd specia conţine alcaloizi mai mult decît trebuie, preparatul se diluează cu frunze de urzică fragmentate (sita cu diametrul orificiilor de 3 mm), umectate cu natriu nitrat în raportul: o parte de natriu nitrat la 9 părţi de urzică. Astmatolul se

Tabelul 9

Exemple de specii

Denumirea speciei	Componenţa	Părţi de masă			
		1	2	3	4
1	2	3	4	5	6
Specie pectorală *(Species pectorales)*	Muguri de pin	–	–	1	–
	Frunze de podbal	2	4	–	2
	Frunze de pătlagină	–	3	–	–
	Frunze de salvie	–	–	1	–
	Partea aeriană de sovîrv	1	–	–	–
	Rădăcini de nalbă mare	2	–	2	2
	Rădăcini de lemn-dulce	–	3	2	2
	Frunze de anason	–	–	1	–
	Frunze de fenicul	–	–	–	1
Specie sedativă *(Species sedativae)*	Frunze de mentă	2	–	–	–
	Frunze de trifoi de baltă	2	–	–	–
	Conuri de hamei	1	–	–	–
	Rădăcini şi rizomi de odolean	1	–	–	–
Specie colagogă *(Species cholagogae)*	Inflorescenţe de imortelă	4	4	–	–
	Frunze de mentă	2	2	–	–
	Frunze de trifoi de baltă	3	–	–	–
	Partea aeriană de coada-şoricelului	–	2	–	–
	Fructe de coriandru	2	2	–	–
Specie astringentă *(Species adstrigens)*	Fructe de mălin	6	–	–	–
	Fructe de afin	4	–	–	–
	Conuri de arin	–	7	–	–
	Rizomi de răculeţ	–	3	8	5
	Rizomi de ştevie	–	–	–	5
	Rizomi de sclipeţi	–	–	2	–
Specie laxativă *(Species laxans)*	Scoarţă de cruşin	3	3	–	–
	Frunze de urzică	2	3	–	–
	Frunze de mentă	–	2	–	–
	Partea aeriană de coada-şoricelului	1	–	–	–
	Rizomi de obligeană	–	1	–	–
	Rizomi şi rădăcini de odolean	–	1	–	–
Specie diuretică *(Species diureticae)*	Frunze de strugurii-ursului	6	4	–	–
	Frunze de mesteacăn	–	–	5	2
	Partea aeriană de coada-calului	–	–	5	4
	Flori de albăstriţă	2	–	–	–
	Rădăcini de lemn-dulce	2	2	–	–
	Fructe de ienupăr	–	4	–	4
Specie diaforetică *(Species diaphoreticae)*	Inflorescenţe de tei	5	–	2	–
	Fructe de zmeură	5	4	2	–
	Fructe de anason	–	–	2	–
	Frunze de podbal	–	4	2	–
	Frunze de merişor	–	–	2	–
	Partea aeriană de sovîrv	–	2	–	–

Continuare (tab. 9)

Denumirea speciei	Componenţa	Părţi de masă			
		1	2	3	4
1	2	3	4	5	6
Specie antihemoroidală	Frunze de siminichie	2	–	–	–
(Species antihemorrhodis)	Partea aeriană de coada-şoricelului	2	–	–	–
	Fructe de coriandru	2	–	–	–
	Scoarţă de cruşin	2	–	–	–
	Rădăcini de lemn-dulce	2	–	–	–
Specie carminativă	Frunze de mentă	3,3	2,5	–	–
(Species carminativae)	Rădăcini şi rizomi de odolean	3,3	2,5	–	–
	Fructe de chimen	–	2,5	2,5	–
	Fructe de fenicul	3,3	2,5	–	–
	Inflorescenţe de muşeţel	–	–	5	–
	Partea aeriană de sovîrv	–	–	2,5	–

administrează la bolnavii ce suferă de astm bronşic: se arde jumătate de linguriţă de ceai şi se aspiră fumul sau se fumează o ţigară, plină cu pulbere de astmatol. Toate celelalte numeroase prescripţii de specii (ceaiuri) nu sînt oficinale şi sînt reglementate de DTN.

Adeseori speciile cu un efect terapeutic identic au componenţă diferită. Spre exemplu, există patru prescripţii ale speciilor pectorale şi astringente; trei prescripţii ale speciilor diuretice, diaforetice, carminative; două prescripţii ale speciei laxative etc. (tab. 9). În practica curativă se folosesc tot mai pe larg specii din mai multe componente, spre exemplu, specia pentru mixtură după prescripţia lui M.N.Zdrenko, specia antidiabetică etc.

S-a observat tendinţa de înlocuire a speciilor cu preparate sumare analogice, şi anume cu ceaiuri curative uşor solubile. O reputaţie mondială au căpătat ceaiurile firmei "Nattermann" (Germania). Tehnologia elaborată de această firmă constă în faptul că produsele vegetale se extrag minuţios, apoi o cantitate exactă de soluţie extractivă din diferite produse vegetale se amestecă şi se trece în uscătoria prin pulverizare. Produsul se deshidratează timp de cîteva secunde la temperaturi mici. Firma livrează ceaiuri ce conţin mai multe componente: holaflux – 11 componente, uroflux – 9, bronhiflux – 12, nevroflux – 6 etc.

Speciile se prepară în cantităţi mici, corespunzătoare consumului; ele nu se depozitează mai mult de un an.

Identificarea şi controlul speciilor se realizează după caracterele macroscopice, microscopice şi prin reacţiile de identificare prevăzute de FS şi MFT la produsele vegetale respective.

17.1.3. Ambalarea speciilor

Speciile se livrează în cutii de carton a cîte 50, 100, 150, 200 g. Pe etichetă este indicată componenţa speciei şi modul de administrare. Asemănător plantelor medicinale presate aparte (bunăoară, *Briketum herbae Bidentis, Briketum rhizomatis cum radicibus Valerianae, Briketum flores Chamomillae* etc.) se livrează de asemenea specii în formă de brichete unidoze sau plăci cu crestătură divizate în 10 părţi egale. Prin brichetare se asigură: a) dozarea mai precisă; b) păstrarea mai perfectă; c) transportarea mai uşoară.

17.2.PULBERI

Pulberile pot fi definite din punct de vedere tehnologic şi din punct de vedere fizico-chimic, adică al sistemului dispers pe care îl reprezintă. Din punct de vedere tehnologic, pulberile sînt preparate solide, obţinute din una sau mai multe substanţe medicamentoase pulverizate şi amestecate; ele se folosesc ca atare sau dozate. Din această definiţie rezultă necesitatea utilizării operaţiilor de pulverizare şi amestecare la prepararea lor.

Sub aspect fizico-chimic, pulberile pot fi definite ca sisteme disperse eterogene de substanţe solide în mediu gazos, caracterizate prin structură solidă şi prin sisteme capilare închise de particulele substanţei solide. Pulberile pot forma dispersii grosiere, macroeterogene, microdispersii pînă la dispersii coloidale, în funcţie de mărimea particulelor dispersate, natura lor, acţiunea reciprocă cu mediul de dispersie. Într-o pulbere, în mod obişnuit, particulele nu au toate aceeaşi mărime, ci ele pot fi de ordinul micrometrilor, pînă la dimensiuni de ordinul milimetrilor; ele prezintă, prin urmare, o distribuţie granulometrică foarte variată.

Gradul de fineţe al sistemului dispers reprezentat de pulberi, respectiv dimensiunea particulelor substanţelor medicamentoase, au căpătat o importanţă deosebită în lumina cercetărilor biofarmaceutice, care au relevat influenţa gradului de dispersie a unei pulberi asupra resorbţiei şi eficacităţii terapeutice unor medicamente (grizeofulvina, fenotiazina, sulfanilamidele etc.).

Din punct de vedere tehnologic, o reducere prea avansată a mărimii particulelor unei pulberi poate duce la anumite inconveniente, şi anume:

– scăderea solubilităţii, prin formarea, datorită unei puternice încărcări electrostatice, din microparticulele pulberii a unor agregate care se dizolvă mai greu;

– scăderea proprietăţilor reologice de curgere a pulberilor, ceea ce influenţează exactitatea dozării la comprimare, divizarea pulberilor în doze etc.;

– încărcătura electrostatică a microparticulelor dificultează amestecarea pulberilor şi uniformizarea lor;

– se favorizează absorbţia umidităţii;
– se reduce foarte mult stabilitatea substanţelor foarte fin pulverizate.

Gradul de fineţe al sistemului dispers solid reprezentat de pulberi, este în funcţie de procesul tehnologic şi de tipul formei medicamentoase.

17.2.1. Prepararea pulberilor

Producerea pulberilor în condiţii industriale constă din următoarele etape: pulverizarea materiei prime, cernerea, amestecarea (în cazul pulberilor compuse), divizarea şi ambalarea. La etapa de pulverizare este importantă alegerea corectă a maşinii de măcinat: se ia în consideraţie duritatea materialelor şi gradul de dispersie necesar. În funcţie de destinaţie şi modul de administrare, faţă de pulberi sînt înaintate diferite cerinţe în privinţa gradului de dispersie.

Pulberile cristaline, destinate pentru dizolvare înainte de a fi administrate bolnavilor (spre exemplu magneziul sulfat, acidul boric etc.), de obicei se livrează sub formă de pulberi semifine, mijlocii sau chiar groscioare (0,2–0,3 mm). Pulberile pudre, destinate pentru tratarea diferitelor afecţiuni ale pielii sau ale mucoaselor, trebuie să fie pulverizate foarte fin (0,090–0,093 mm) cu scopul de a mări suprafaţa de contact a acestor particule.

La prepararea pulberilor compuse în condiţii de uzină fiecare component se pulverizează aparte şi se cerne prin sita corespunzătoare. Problema principală la obţinerea pulberilor compuse este omogenitatea amestecării lor. Cel mai des se folosesc malaxoare tip tobe, cea mai simplă şi uşoară metodă de amestecare este atunci cînd componentele iniţiale intră în cantităţi aproximativ echivalente, cu aceleaşi dimensiuni ale particulelor şi cu aceeaşi densitate. În acest caz toate componentele se încarcă în tobe şi se amestecă pînă la obţinerea unui amestec omogen.

Dacă în amestec intră un component într-o cantitate neînsemnată, atunci pentru uniformitatea repartizării lui e necesară o mărunţire suplimentară a particulelor. Cu cît concentraţia acestui component în amestec va fi mai mică, cu atît mai fine trebuie să fie particulele lui. La o diferenţă considerabilă a dimensiunilor particulelor unor componente e raţional de a pulveriza particulele mai mari pînă la dimensiunile celor mai mici, cu scopul obţinerii unui amestec mai omogen.

Industria farmaceutică livrează pulberi simple şi compuse, de regulă, nedivizate. Ambalarea pulberilor se face cu ajutorul dozatoarelor speciale: dozatoare elicoidale şi dozatoare sub vid, care divizează pulberile după volum. Ele sînt simple în plan constructiv, în exploatare şi la erori de 2–3% au un randament de pînă la 300 doze/min. Cu cît doza este mai mică, iar viteza mai mare, eroarea creşte.

Principiul de lucru al dozatorului elicoidal este demonstrat în fig. 114. Pulberea se încarcă în buncăr (6) unde se amestecă cu malaxorul (5) care

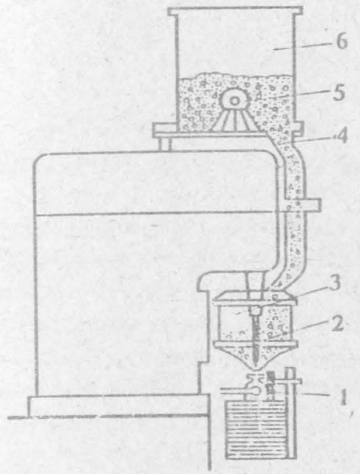


Fig. 114. Principiul de lucru al dozatorului elicoidal (cu şnec). Lămurire în text

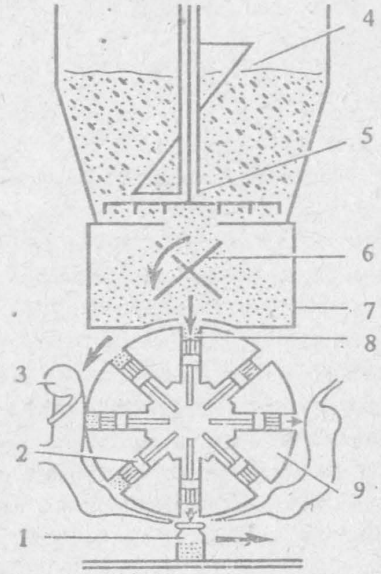


Fig. 115. Principiul de lucru al dozatorului cu camere sub vid. Lămurire în text

apoi cu ajutorul reglatorului prin supapă (4) nimereşte în pîlnia de alimentare (3), în care se menţine la nivel constant. Dozarea are loc prin rptirea elicei verticale (2) în recipient (1).

Principiul de lucru al dozatorului cu camere sub vid este demonstrat în fig. 115. Pulberea supusă ambalării se încarcă în pîlnia de distribuţie (4). Malaxoarele (5, 6) care se rotesc corespunzător în jurul axului vertical şi orizontal asigură repartizarea uniformă a pulberii în cameră (7).

În rotorul (9) care vine în contact cu partea înferioară a camerei (7) sînt repartizate opt orificii dozatoare (8). Din centrul rotorului în aceste orificii sînt instalate pe filet pistoane dozatoare (2), care determină volumul pulberii. Rotorul periodic, după fiecare ciclu se întoarce cu 1/8 a volumului sau orificiile dozatoare nimeresc sub camera de umplere şi sub acţiunea vidului creat în camere pulberea este aspirată în ele.

După două cicluri suprafaţa exterioară a rotorului se curăţă cu o racletă (3), iar surplusul de pulbere este aspirat. Următoarele două cicluri aduc rotorul în poziţia de suprapunere cu orificiul de pe gîtul recipientului (1). Pulberea se toarnă în flacon sub acţiunea unui impuls scurt cu aer comprimat.

17.2.2. Exemple de pulberi compuse

Pulberea compusă de lemn-dulce *(Pulvis Glycyrrhizae compositus).* Componenţa, părţi: rădăcină de lemn-dulce şi frunze de senă – cîte 20, fructe de fenicul şi sulf – cîte 10, zahăr 40.

Sarea carolină artificială *(Sal. carolinum factitium).* Se prepară, prin amestecarea a 44 părţi de natriu sulfat desecat, 36 părţi natriu hidrocarbonat, 18 părţi natriu clorid şi 2 părţi de kaliu sulfat.

Gargarisma alcalină *(Gargarisma alcalina).* Este alcătuită din 5 părţi natriu clorid, 10 părţi natriu hidrocarbonat şi 15 părţi natriu tetraborat.

Pudra amicazol *(Aspersio amicazoli)* 2 şi 5%. Prescripţia pentru prima dată a fost inclusă în FS X. Excipient – talc (98 şi 95 părţi). Remediu antimicotic; lista B.

Galmaninul *(Galmaninum).* În componenţa acestei pudre intră: acidul salicilic 2 părţi, oxidul de zinc 10 părţi, amidonul şi talcul cîte 44 părţi.

Pudra pentru copii *(Aspersio puerilis).* Componenţa: zinc oxid 1 parte, amidon 1 parte, talc 8 părţi.

Dintre pulberile simple industria farmaceutică livrează: magneziu sulfat *(Magnesii sulfas)* în ambalaje cîte 5, 10, 30 şi 50 g, acid boric *(Acidum boricum)* în pungi din polietilenă şi celofan cîte 10 g; kaliu permanganat *(Kalii permanganas)* în ambalaje cîte 5 şi 10 g etc.

Capitolul 18

COMPRIMATE *(TABULETTAE)*

18.1. DEFINIŢIA ŞI CARACTERISTICA COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt forme medicamentoase solide dozate, obţinute prin comprimarea mecanică a substanţelor medicamentoase ori amestecului lor cu sau fără adaos de substanţe auxiliare, destinate administrării interne, externe sau parenterale (după dizolvarea în solventul respectiv).

Momentul cel mai principal în tehnologia comprimatelor este presarea. De aici şi prima numire a formei date – *Medicamenta compressa.*

Primele informaţii despre posibilitatea presării pulberilor datează de la mijlocul sec. XIX. În Rusia pentru prima dată a început să livreze comprimate în 1895 uzina de produse semifinite medicale din Petersburg, în prezent Asociaţia de producţie din Sankt-Petersburg. Prima lucrare ştiinţifică, închinată acestei probleme, a fost disertaţia prof. G.F.Iliin (1900). Actualmente comprimatele şi-au găsit o largă răspîndire ca formă medicamentoasă. Din numărul total de forme finite produse la uzine şi livrate de farmacii comprimatele ating 80%. Din ce în ce mai frecvent comprimatele sînt folosite ca substituenţi ai diferitelor componente de pulberi, mixturi, soluţii, pilule.

Comprimatele, obţinute prin presare, sînt cele mai răspîndite tipuri şi reprezintă deseori un cilindru scurt cu suprafeţele plate sau concave. O aşa formă redă comprimatelor o duritate maximă la o greutate şi dimensiuni minime, creează condiţii prielnice la ambalare, uşurează administrarea. Diametrul comprimatelor variază de la 3 la 25 mm. Cele cu diametru mai mare se numesc brichete. Înălţimea lor trebuie să fie în limitele 30–40% din diametru. Comprimatele cu diametru mai mare de 9 mm au o incizie la mijloc, de aceea ele pot fi rupte cu precizie mare în două doze. Pe unele comprimate sînt marcate diferite semne, litere sau chiar cuvinte pentru a nu fi confundate de către bolnavi la administrare.

În dependenţă de prescriere şi modul administrării se deosebesc diferite grupe de comprimate:

Oriblettae – comprimate, destinate administrării perorale.

Solublettae – comprimate utilizate pentru prepararea diferitelor soluţii folosite cu scop medical şi farmaceutic.

Injectablettae – comprimate produse în condiţii aseptice şi întrebuinţate la prepararea soluţiilor injectabile.

Rezoriblettae – comprimate sublinguale.

Implantablettae – comprimate destinate pentru implantare subcutanat.

Dulciblettae – comprimate cu gust dulciu, folosite în pediatrie.

Bacili, boli, uteritoria, vagitoria – forme medicamentoase uretrale, vaginale şi rectale presate.

Comprimatele pentru uz extern, ce conţin substanţe toxice, sînt neapărat colorate cu albastru de metilen, iar cele ce conţin mercur diclorid – cu soluţie de eozină.

Comprimatele, la fel ca şi alte forme medicamentoase, posedă un şir de avantaje, cum ar fi:

După două cicluri suprafaţa exterioară a rotorului se curăţă cu o racletă (3), iar surplusul de pulbere este aspirat. Următoarele două cicluri aduc rotorul în poziţia de suprapunere cu orificiul de pe gîtul recipientului (1). Pulberea se toarnă în flacon sub acţiunea unui impuls scurt cu aer comprimat.

17.2.2. Exemple de pulberi compuse

Pulberea compusă de lemn-dulce *(Pulvis Glycyrrhizae compositus).* Componenţa, părţi: rădăcină de lemn-dulce şi frunze de senă – cîte 20, fructe de fenicul şi sulf – cîte 10, zahăr 40.

Sarea carolină artificială *(Sal. carolinum factitium).* Se prepară, prin amestecarea a 44 părţi de natriu sulfat desecat, 36 părţi natriu hidrocarbonat, 18 părţi natriu clorid şi 2 părţi de kaliu sulfat.

Gargarisma alcalină *(Gargarisma alcalina).* Este alcătuită din 5 părţi natriu clorid, 10 părţi natriu hidrocarbonat şi 15 părţi natriu tetraborat.

Pudra amicazol *(Aspersio amicazoli)* 2 şi 5%. Prescripţia pentru prima dată a fost inclusă în FS X. Excipient – talc (98 şi 95 părţi). Remediu antimicotic; lista B.

Galmaninul *(Galmaninum).* În componenţa acestei pudre intră: acidul salicilic 2 părţi, oxidul de zinc 10 părţi, amidonul şi talcul cîte 44 părţi.

Pudra pentru copii *(Aspersio puerilis).* Componenţa: zinc oxid 1 parte, amidon 1 parte, talc 8 părţi.

Dintre pulberile simple industria farmaceutică livrează: magneziu sulfat *(Magnesii sulfas)* în ambalaje cîte 5, 10, 30 şi 50 g, acid boric *(Acidum boricum)* în pungi din polietilenă şi celofan cîte 10 g; kaliu permanganat *(Kalii permanganas)* în ambalaje cîte 5 şi 10 g etc.

Capitolul 18

COMPRIMATE *(TABULETTAE)*

18.1. DEFINIŢIA ŞI CARACTERISTICA COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt forme medicamentoase solide dozate, obţinute prin comprimarea mecanică a substanţelor medicamentoase ori amestecului lor cu sau fără adaos de substanţe auxiliare, destinate administrării interne, externe sau parenterale (după dizolvarea în solventul respectiv).

Momentul cel mai principal în tehnologia comprimatelor este presarea. De aici şi prima numire a formei date – *Medicamenta compressa.*

Primele informaţii despre posibilitatea presării pulberilor datează de la mijlocul sec. XIX. În Rusia pentru prima dată a început să livreze comprimate în 1895 uzina de produse semifinite medicale din Petersburg, în prezent Asociaţia de producţie din Sankt-Petersburg. Prima lucrare ştiinţifică, închinată acestei probleme, a fost disertaţia prof. G.F.Iliin (1900). Actualmente comprimatele şi-au găsit o largă răspîndire ca formă medicamentoasă. Din numărul total de forme finite produse la uzine şi livrate de farmacii comprimatele ating 80%. Din ce în ce mai frecvent comprimatele sînt folosite ca substituenţi ai diferitelor componente de pulberi, mixturi, soluţii, pilule.

Comprimatele, obţinute prin presare, sînt cele mai răspîndite tipuri şi reprezintă deseori un cilindru scurt cu suprafeţele plate sau concave. O aşa formă redă comprimatelor o duritate maximă la o greutate şi dimensiuni minime, creează condiţii prielnice la ambalare, uşurează administrarea. Diametrul comprimatelor variază de la 3 la 25 mm. Cele cu diametru mai mare se numesc brichete. Înălţimea lor trebuie să fie în limitele 30–40% din diametru. Comprimatele cu diametru mai mare de 9 mm au o incizie la mijloc, de aceea ele pot fi rupte cu precizie mare în două doze. Pe unele comprimate sînt marcate diferite semne, litere sau chiar cuvinte pentru a nu fi confundate de către bolnavi la administrare.

În dependenţă de prescriere şi modul administrării se deosebesc diferite grupe de comprimate:

Oriblettae – comprimate, destinate administrării perorale.

Solublettae – comprimate utilizate pentru prepararea diferitelor soluţii folosite cu scop medical şi farmaceutic.

Injectablettae – comprimate produse în condiţii aseptice şi întrebuinţate la prepararea soluţiilor injectabile.

Rezoriblettae – comprimate sublinguale.

Implantablettae – comprimate destinate pentru implantare subcutanat.

Dulciblettae – comprimate cu gust dulciu, folosite în pediatrie.

Bacili, boli, uteritoria, vagitoria – forme medicamentoase uretrale, vaginale şi rectale presate.

Comprimatele pentru uz extern, ce conţin substanţe toxice, sînt neapărat colorate cu albastru de metilen, iar cele ce conţin mercur diclorid – cu soluţie de eozină.

Comprimatele, la fel ca şi alte forme medicamentoase, posedă un şir de avantaje, cum ar fi:

mecanizarea completă a procesului de producţie, care asigură o productivitate mare;

dozarea exactă a substanţelor medicamentoase încorporate în comprimate;

portativitatea comprimatelor, care asigură comoditatea livrării, păstrării şi transportării medicamentelor;

conservarea (relativ îndelungată) a substanţelor în stare presată. Pentru substanţele uşor labile se pot folosi învelişuri de protecţie;

mascarea proprietăţilor organoleptice neplăcute (mirosul, gustul, culoarea) se atinge prin aplicarea învelişului din zahăr, cacao, ciocolată ş. a.;

posibilitatea de a combina substanţe medicamentoase incompatibile după proprietăţile lor fizico-chimice în alte forme medicamentoase;

localizarea acţiunii substanţei medicamentoase se atinge prin aplicarea învelişurilor de o componenţă specială, solubile mai ales în mediu acid (al stomacului) sau bazic (al intestinului);

prelungirea acţiunii substanţelor medicamentoase;

reglarea consecutivă a absorbţiei substanţelor medicamentoase din comprimate în diferite limite de timp – crearea comprimatelor cu multe straturi;

preîntîmpinarea greşelilor la livrarea şi administrarea medicamentelor, care se atinge prin impresarea în comprimate a diferitelor inscripţii.

Însă comprimatele nu sînt lipsite şi de unele neajunsuri (care, la rîndul lor, pot fi înlăturate):

fiind conservate, comprimatele pot pierde dezagregarea şi se cimentează sau invers, îşi pierd integritatea;

o dată cu comprimatele, în organism se introduc substanţe, lipsite de efect terapeutic care uneori duc chiar la fenomene secundare (de exemplu, talcul irită membrana mucoasă), însă este posibil de limitat cantitatea lor;

diferite substanţe medicamentoase (natriul bromid şi kaliul bromid) formează în zona dizolvării soluţii de concentraţie mare, care pot duce la o iritare puternică a membranelor mucoasei. Acest neajuns poate fi înlăturat: aşa comprimate, înainte de administrare, se triturează şi se dizolvă într-o cantitate anumită de apă;

nu toţi bolnavii, mai ales copiii, pot înghiţi liber comprimatele.

18.2. BAZELE TEORETICE ALE COMPRIMĂRII

Comprimatele trebuie să corespundă următoarelor exigenţe principiale: exactitatea dozării prin care se subînţelege atît precizia masei comprimatului aparte, precum şi a substanţelor medicamentoase care intră în componenţa

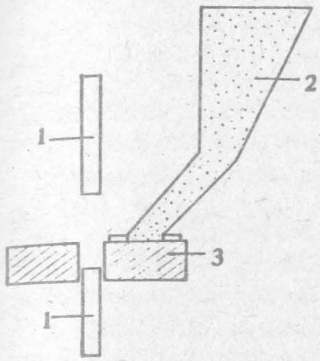


Fig. 116. Părţile principale ale maşinii de comprimat: 1 – poansoane; 2 – pîlnie de umplere; 3 – matriţă

lui; rezistenţa mecanică – comprimatele nu trebuie să fie sfărîmicioase şi trebuie să fie destul de dure; dezagregarea – proprietatea de a se descompune sau dizolva în termenele stabilite pentru diferite tipuri de comprimate.

Este clar că amestecul pulverulent, supus comprimării, trebuie să posede un ansamblu de proprietăţi care asigură realizarea acestor trei cerinţe. Comprimarea propriu-zisă se efectuează cu ajutorul preselor speciale, deseori numite maşini de comprimat.

Părţile principale ale maşinilor de comprimat de diferite sisteme sînt pistoanele – poansoane de presat, şi matriţa cu orificii – cuiburi. Poansonul inferior intră în orificiul matriţei, lăsînd deasupra un spaţiu oarecare, în care se toarnă masa de comprimat. După aceasta poansonul superior se coboară şi presează masa. Apoi poansonul superior se ridică, iar în urma lui se ridică şi cel inferior, împingînd comprimatul gata. Al treilea detaliu principal este buncărul (pîlnia) de umplere, care săvîrşeşte prin alternanţă cu poansonul superior mişcări de du-te-vino şi încarcă cuibul matriţei (fig. 116).

Mai tîrziu s-a dovedit că buncărul poate fi imobil (fix), iar mişcarea poate fi efectuată de matriţă, cuiburile căreia în intervale determinate de timp vor trece pe sub buncăr pentru a se încărca.

Astfel, au apărut două tipuri de maşini de comprimare contrar opuse: cu matriţa fixă şi pîlnia mobilă; cu matriţa mobilă şi pîlnia fixă. Primul tip se numesc excentrice ori tip manivelă (după tipul mecanismului ce pune în mişcare poansoanele). Maşinile de tipul al doilea se numesc rotative sau tip carusel (după caracterul mişcării matriţei cu sistemul poansoanelor). Cele cu excentric, fiind mai simple, au apărut mai înainte.

18.2.1. Proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase pulverulente. Forma şi dimensiunea particulelor

Substanţele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme disperse grosiere şi sînt alcătuite din particule de diferite forme şi dimensiuni. Majoritatea lor sînt sisteme cristaline, cele amorfe se întîlnesc mai rar. Unele particule ale

pulberilor cristaline prezintă cristale ori aglutinări de cristale. Majoritatea substanţelor au particule neuniforme. Ele pot fi de formă lungă, în caz că lungimea cu mult depăşeşte lăţimea (beţişoare, ace etc.), sau în formă de placă, cînd lungimea şi lăţimea sînt cu mult mai mari decît grosimea (plăci, solzi, foiţe ş. a.). O parte mai mică de substanţe pulverulente sînt de formă izodiametrică (simetrice, de mărimi egale); acestea sînt sfere, cubuşoare etc.

Forma şi dimensiunea particulelor pulberilor depind : la substanţele cristaline (substanţele chimico-farmaceutice) – de structura reţelei cristaline şi condiţiile de creştere a particulelor în procesul cristalizării; la produsul vegetal fragmentat – de particularităţile anatomo-morfologice ale plantelor şi de tipul maşinii de fragmentat. Dimensiunile particulelor pot varia în limite mari: cristalele de norsulfazol: în lungime de la 39 pînă la 5 μm şi în lăţime de la 46 pînă la 3 μm, cristalele de amidopirină: în lungime de la 196 pînă la 31 μm şi în lăţime de la 143 pînă la 25 μm.

Densitatea pulberii este raportul dintre masă faţă de volum exprimat în kg/m^3. Este foarte necesar de ştiut densitatea substanţelor medicamentoase pulverulente, deoarece de acest factor depind caracteristicile lor tehnologice.

Suprafaţa specifică a pulberilor se exprimă prin suprafaţa sumară a tuturor particulelor (m^2), raportată la unitate de masă (kg). Suprafaţa specifică este funcţia directă a gradului de dispersie a pulberilor şi poate devia în limite mari. Cunoscînd suprafaţa specifică, se poate de calculat cantitatea lichidului necesară la procesul granulării.

Densitatea reală. Prin densitatea reală a pulberilor se subînţelege raportul dintre masa substanţei faţă de volumul lui, cînd porozitatea este nulă. Se determină cu ajutorul picnometrului. Se calculează după formula:

$$D_r = \frac{(b - a) \cdot dm}{(b + d) - (a + c)},$$

unde D_r – densitatea reală; dm – densitatea lichidului; a – masa picnometrului uscat; d – masa picnometrului umplut cu lichid; b – masa picnometrului cu 2–5 g pulbere; c – masa picnometrului conţinînd pulbere şi un lichid.

Fricţiunea internă. După coeficientul de fricţiune indirect se conchide despre abrazivitatea maselor de comprimat (pulberi, materiale granulate). Cu cît este mai mare coeficientul de fricţiune (f), cu atît mai stabil la uzare trebuie să fie instrumentul de presare a maşinilor de comprimat. Cele mai abrazive (f = 0,2–0,4) sînt sărurile neorganice, substanţele organice macrocristalice, pulberile vegetale. Cel mai mic coeficient de fricţiune (f < 0,2) este la substanţele cu temperatura joasă de topire, cu lanţ de hidrocarburi mărit, la masele granulate cu substanţe lubrifiante.

Capacitatea de umectare. Prin capacitatea de umectare a substanţelor medicamentoase pulverulente se subînţelege proprietatea lor de a interacţiona cu diferite lichide şi, în primul rînd, cu apa (hidrofilitate). Pe suprafaţa substanţelor medicamentoase solide se află un număr oarecare de grupe polare (–OH, –COH, –COOH ş. a.) sau de atomi de oxigen, care sînt elemente structurale ale reţelei cristaline, de aceea umectarea suprafeţei pulberilor are mărimi diferite, în dependenţă de intensitatea de interacţiune a forţelor intermoleculare. Vizual predispunerea suprafeţei pulberilor către umectarea cu apă se manifestă prin: a) umectare completă – lichidul nelimitat se întinde pe suprafaţa medicamentului; b) umectarea parţială – apa parţial se întinde pe suprafaţă; c) umectarea deplină – picătura de apă nu se răspîndeşte (întinde), păstrînd forma apropiată de cea sferică. Substanţele nepolare pot să se umecteze destul de uşor cu alte lichide nepolare (solvenţi organici).

Însemnătatea practică a capacităţii de umectare constă în aceea, că în comprimatul obţinut prin presarea substanţelor uşor umectabile cu apă, apa pătrunde uşor în el, se micşorează timpul dezagregării comprimatelor.

Higroscopicitatea. Dacă elasticitatea vaporilor în aer este mai mare decît elasticitatea lor la suprafaţa particulelor solide, atunci masa pulverulentă, pregătită pentru comprimare, începe să absoarbă vaporii de apă din aer şi se răspîndeşte în apă absorbată. Pe aceasta se bazează condiţiile de conservare şi pregătire pentru comprimare a acestor preparate.

Apa de cristalizare. Moleculele de apă cristalizată determină proprietăţile mecanice (duritatea, plasticitatea) şi termice (raportul faţă de temperatura mediului ambiant) ale cristalului şi influenţează esenţial comportarea cristalului sub presiune. Fenomenul "cimentării" de asemenea este strîns legat de prezenţa apei de cristalizare în substanţele comprimate.

Proprietăţile electrice. Fenomenul electrizării substanţelor medicamentoase pulverulente la prelucrare şi comprimare permite, în temei, să conchidem că, studiind natura legăturii particulelor în comprimate, o dată cu caracteristicile de deformare trebuie să le luăm în consideraţie şi pe cele dielectrice. La comprimare se vor polariza toate cristalele asimetrice, ce conţin grupe polare în componenţa lor sau în pelicula apoasă absorbată. Pentru substanţele nepolare formarea încărcăturilor electrice pe suprafaţă este exclusă.

18.2.2. Proprietăţile tehnologice ale substanţelor medicamentoase pulverulente

Proprietăţile tehnologice ale substanţelor medicamentoase pulverulente depind de proprietăţile lor fizico-chimice.

Componenţa fracţiilor. Substanţele medicamentoase, atît cele chimico-farmaceutice, cît şi pulberile vegetale, au un grad de dispersie diferit. Cunoaşterea componenţei lor fracţionate ajută la alegerea condiţiilor optime de comprimare.

Determinarea componenţei fracţiilor (granulometrică) se efectuează prin cernerea a 100 g de substanţă printr-un set standard de site, alcătuit din patru site cu orificiile diametrului corespunzător 0,7; 0,3; 0,2; 0,1 mm. Dispozitivul este închis ermetic într-o carcasă. Cernerea se face într-o instalaţie de vibrare cu un număr de 340-360 oscilaţii pe min. timp de 5 min.

Substanţele medicamentoase se deosebesc nu numai prin dimensiunile cristalelor (amidopirina aproape în întregime este alcătuită din cristale cu dimensiuni de 0,2 pînă la 0,3 mm, iar natriul clorid – mai mult de 70% – cristale cu dimensiuni mai mari de 0,7 mm), dar şi prin neuniformitatea lor. De obicei, masa pulverulentă este alcătuită din 2–3 fracţii, însă poate fi alcătuită şi din 4 fracţii. Atît dimensiunile absolute ale particulelor, cît şi componenţa fracţionată a masei pulverulente pentru una şi aceeaşi substanţă nu sînt constante şi pot varia chiar în limitele uneia şi aceleiaşi întreprinderi industriale. În legătură cu aceasta este necesar de controlat fiecare şarjă de substanţă.

Porozitatea. Particulele substanţelor medicamentoase pulverulente într-o masă turnată liber contactează între ele doar cu unele compartimente ale suprafeţei lor. Suprafaţa de contact ocupă o parte mică a suprafeţei lor totale. Golurile (porii) în pulbere pot ocupa 50–80% din volumul ei. Porozitatea depinde de dimensiunea particulelor şi forma lor. Cu cît este mai mică densitatea, cu atît este mai mare volumul ei, care, la rîndul său, cere un volum mai mare al matriţei.

Factorul de umplere (densitatea volumetrică) este masa unităţii de volum a substanţei medicamentoase turnată liber, exprimată în kg/m^3. El depinde de densitatea reală a pulberilor, porozitatea şi umiditatea lor.

Factorul de umplere se determină prin încărcarea liberă a unei pulberi într-un volum bine stabilit (spre exemplu, un cilindru gradat) şi o cîntărire ulterioară cu exactitatea de 0,01 g.

Substanţele medicamentoase, de regulă, sînt uşoare şi curgătoare, eroarea determinării densităţii volumetrice este mai mare decît la materialele mai

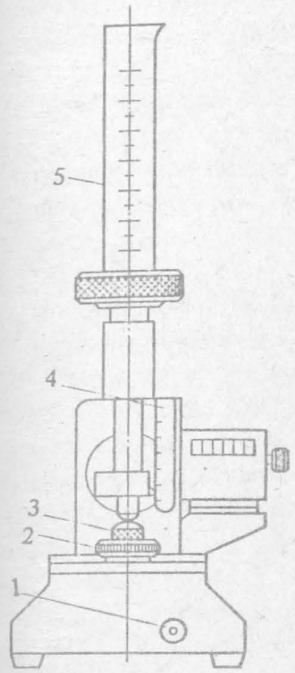


Fig. 117. Schema aparatului pentru determinarea densităţii volumetrice a pulberilor. Lămurire în text

grele. De aceea prezintă interes determinarea densităţii volumetrice maximale, şi nu minimale. Ea se determină cu ajutorul aparatului de tipul 545–P–AK–3 (fig. 117). Se cîntăresc 5 g pulbere cu precizie de pînă la 1 mg şi se toarnă în cilindrul de măsurat (5) cu capacitatea de 25 ml. Cu ajutorul şurubului de reglare (3) se stabileşte amplitudinea oscilaţiilor cilindrului şi după fixarea pe scară (4) poziţia se stabileşte prin contrapiuliţă (2). Mai apoi se conectează aparatul cu butonul (1) şi se urmăreşte nivelul pulberii în cilindru. Cînd acesta ocupă un volum constant (de obicei după 5–10 min.), aparatul se deconectează.

Factorul de umplere maximal se determină conform relaţiei:

$$f = \frac{m}{V} = \frac{5 \cdot 10^3}{V},$$

unde: f – factorul de umplere, kg/m^3; V – volumul ocupat de pulbere, m^3; m – masa pulberii, g.

Se consideră că factorul de umplere influenţează capacitatea de curgere a pulberilor.

Coeficientul de împachetare. Densitatea volumetrică, porozitatea, densitatea reală sînt caracteristici ale substanţei pulverulente, care relatează despre proprietăţile ei de a se comprima. O astfel de caracteristică este şi coeficientul de împachetare, prin care se subînţelege raportul dintre înălţimea pulberii în matriţă (H_1) şi înălţimea comprimatului (H_2):

$$K_I = \frac{H_1}{H_2}.$$

Determinarea se face în matriţă, înălţimea şi diametrul căreia sînt cunoscute. Deoarece comprimatul în direcţia laterală este limitat de pereţii matriţei, la presare se va schimba doar înălţimea. Mărimea presiunii trebuie să fie stabilită. Bunăoară, la presiunea de 120 mN/m^2 coeficientul de împachetare poate fi pentru amidopirină – 2, pentru glucoză – 3 rutină – 5,2. Aceasta

înseamnă că în cazul înălţimii calculate anterior a comprimatului, de exemplu 4 mm, adîncimea matriţei trebuie să fie de 2; 3; 5,2 mm corespunzător mai mare pentru fiecare din substanţele sus-numite.

Capacitatea preparatelor pulverulente de a fi comprimate depinde de forma particulelor, de proprietatea lor de a se deplasa şi de a se deforma sub acţiunea presiunii. Coeficientul de împachetare este un factor tehnologic însemnat; de exemplu, cu cît el este mai mare, cu atît mai mult timp se cheltuie la presare. Astfel se cheltuie mai multă energie şi la expulzarea comprimatului din matriţă.

Fluiditatea. Capacitatea de curgere a substanţelor pulverulente este condiţia necesară de bază pentru umplerea regulată a orificiilor matriţei. Diferite substanţe posedă o fluiditate variabilă. Gradul de fluiditate a pulberilor depinde de: 1) dispersiunea pulberilor; 2) forma particulelor lor; 3) fenomenele electrice rezultate în urma electrizării particulelor pulberii prin fricţiune (ce apar între suprafeţele de contact prin lunecare) ce duce la aderarea particulelor de pereţii pîlniei şi una faţă de alta; 4) umiditatea substanţei medicamentoase.

Deoarece puţine substanţe naturale posedă o fluiditate necesară, determinarea parametrului tehnologic dat se controlează, de obicei, cu granulatul acestor substanţe. 100 g de granulat se toarnă într-o pîlnie de sticlă curată, cu unghiul conului de 60°, cu năsuc, tăiat sub un unghi drept la o distanţă de 3 mm de la vîrful conului pîlniei. Pîlnia se instalează pe un suport cu electrovibrator (100 oscilaţii pe sec.), sub ea se pune un cilindru, se deschide orificiul pîlniei, concomitent fixînd timpul, în care se scurge toată pulberea. Se efectuează 10 determinări. Media, exprimată în grame pe secundă, constituie fluiditatea acestui granulat (pulbere). Cu cît va fi mai mică valoarea acestui indice, cu atît mai mare va fi fluiditatea pulberii date.

Pentru determinarea capacităţii de curgere, s-au construit aparate standarde, spre exemplu, aparatul de modelul GDT al firmei "Erweka" sau aparatul de modelul VP-12 A (vibrator pentru pulberi – fig. 118).

La curgerea pulberii din pîlnie pe un plan orizontal, ea formează un deluşor sub formă de con. Unghiul dintre vîrful şi baza acestui con se numeşte unghiul natural de înclinaţie.

Valoarea acestui unghi, exprimată în grade, poate fi determinată cu ajutorul raportorului, măsurînd înălţimea pulberii şi raza bazei ei, sau prin alte metode.

Unghiul înclinării naturale se schimbă în limite mari – de la 25–35° pentru materialele uşor fluide, pînă la 60–70° pentru materialele mai puţin fluide.

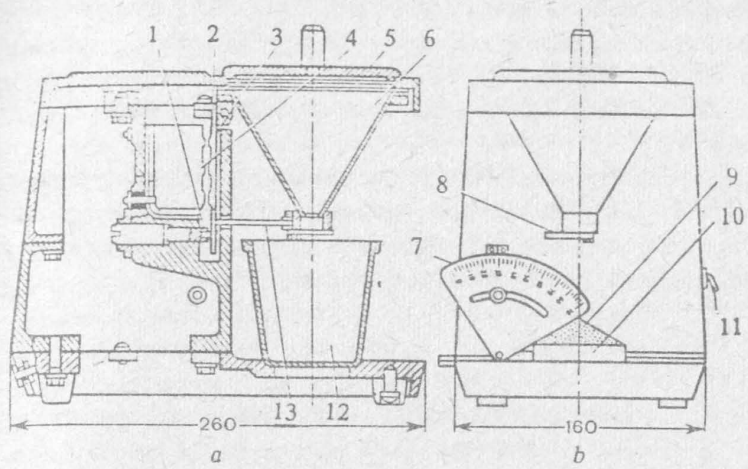


Fig. 118. Schema aparatului VP–12A: *a* – determinarea curgerii; *b* – determinarea unghiului de repaus; 1 – amortizor; 2 – şarnieră; 3 – ancoră; 4 – magnet electric; 5 – capac; 6 – pîlnie; 7 – măsurător de unghi; 8 – tijă; 9 – con; 10 – inel; 11 – întrerupător, 12 – colector; 13 – mecanism de tracţiune

Deci, cu cît este mai mică valoarea acestui unghi, cu atît capacitatea de curgere este mai mare.

Presarea pulberilor. Presarea pulberilor este capacitatea de coeziune a particulelor lor sub presiune. În dependenţă de gradul manifestării acestei posibilităţi este şi duritatea (tăria) comprimatelor după înlăturarea presiunii. Presarea poate fi exprimată în mărimi absolute prin duritatea comprimatelor în kg/cm^2 sau prin coeficientul presării.

Coeficientul presării (K_p) se numeşte raportul dintre masa comprimatului (m) faţă de înălţimea lui (h):

$$K_p = \frac{m}{h}.$$

Acest coeficient se determină în matriţa cu diametrul de 9 mm pentru proba de 0,3 g şi 11 mm – pentru 0,5 g la presa hidraulică sub presiunea de 120 MN/m^2. Înainte de a umple matriţa cu substanţă, poansoanele şi interiorul pereţilor matriţei sînt unşi cu un tampon de vată, umectat cu soluţie de acid stearic în acetonă şi uscate.

Pornind de la coeficientul presării, se poate prevedea diametrul matriţei cu scopul de a asigura raportul dintre diametru şi înălţimea comprimatului.

Forţa de evacuare a comprimatelor din matriţă. Pentru împingerea comprimatelor presate din matriţă este necesar de a aplica o forţă, pentru a depăşi fricţiunea dintre suprafaţa laterală a comprimatului şi peretele matriţei. În funcţie de mărimea forţei de evacuare se prevede adaosul de substanţe lubrifiante.

Comprimatul se presează la presiunea 120 MN/m^2; suprafaţa laterală a lui este de 1 cm^2. Efortul de împingere (cu poansonul inferior) se înregistrează pe manometru. Cantitatea de pulbere (P), necesară pentru a obţine comprimatul cu suprafaţa laterală de 1 cm^2, se calculează din formula:

$$m = \frac{r \cdot S \cdot d}{2},$$

unde r – raza comprimatului, cm ; S – suprafaţa laterală a comprimatului, 1 cm^2 ; d – densitatea substanţei.

Umiditatea prezintă conţinutul de apă în materiale, exprimat în procente. Ea influenţează mult capacitatea de curgere şi de comprimare a pulberilor şi granulatelor. Umiditatea sporită a materialului diminuează capacitatea lui de curgere din contul formării unor straturi de adsorbţie la suprafaţa particulelor, sporeşte coeziunea lor una faţă de alta, cît şi faţă de pîlnia de alimentare şi matriţă. Uscarea materialului restabileşte capacitatea de curgere. La insuficienţa de umiditate scade forţa de atracţie dintre particule şi ca urmare scade rezistenţa comprimatelor. Pentru majoritatea materialelor umiditatea alcătuieşte 2–5%, însă pentru unele materiale ea poate varia în limite mari, spre exemplu, pentru natriu salicilat de la 8 la 10%, pentru rădăcinile de revent de la 18 la 22%.

Conţinutul de umiditate poate fi determinat prin uscarea unei probe în etuvă la 100–105° pînă la o masă constantă. Metoda este destul de exactă, însă în condiţii de uzină este incomodă, deoarece cere mult timp.

Pentru determinarea umidităţii reziduale este mai comodă metoda de uscare cu raze infraroşii. Un şir de firme străine ("Kett" etc.) produc măsurătoare de umiditate cu raze infraroşii, care timp de cîteva minute permit de a determina umiditatea materialului cu o precizie înaltă.

Conţinutul de umiditate se calculează după formula:

$$x = \frac{(a - b) \cdot 100}{c}\ \%,$$

unde x – conţinutul de umiditate, %; (a – b) – pierderea în greutate, g; c – proba, g.

18.3. MECANISMUL COMPRIMĂRII

Presarea ori comprimarea substanţelor medicamentoase reprezintă un proces foarte compus. Bazele teoretice ale acestui proces nu sînt studiate suficient. Pentru studierea lor s-au inclus nu numai savanţi-farmacişti, dar şi specialişti din domeniile înrudite ale industriei, deoarece comprimarea substanţelor pulverulente demult a ieşit din ramurile farmaceutice (de exemplu în industria cărbunelui, chimică, alimentară etc.).

După cum se ştie, substanţele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme groscior dispersate şi sînt alcătuite din particule de diferite forme şi dimensiuni. Fiind comprimat, acest material slab structurat, ca rezultat al presiunii efectuate asupra lui, se comprimă şi se întăreşte, fiind transformat într-un sistem dispersat legat cu proprietăţi fizico-chimice bine determinate.

Procesul comprimării schematic poate fi reprezentat în trei etape:

1) îndesarea (tasarea, condensarea);

2) formarea unui corp compact;

3) contracţia după volum a acestui corp compact (fig. 119).

În prima etapă a comprimării sub acţiunea forţei exterioare are loc apropierea şi tasarea particulelor materialului din contul deplasării particulelor una faţă de alta şi umplerea golurilor. Rezistenţa care trebuie depăşită în acest caz este neînsemnată şi îndesarea are loc deja la presiuni mici.

Energia depusă se cheltuie în general la depăşirea frecării dintre particule şi dintre particule şi pereţii matriţei.

În etapa a doua o dată cu mărirea presiunii are loc o împachetare (compactare) intensă a materialului din contul umplerii golurilor şi a diferitelor deformaţii, care asigură o împachetare mai compactă a particulelor. Deformaţia care are loc din contul elasticităţii materialului ajută particulelor de a pă-

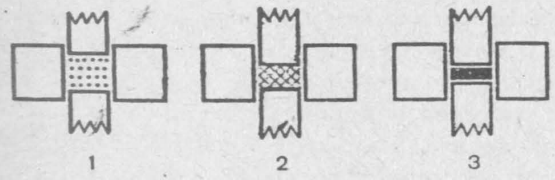


Fig. 119. Fazele compresării materialelor pulverulente. Lămurire în text

trunde reciproc una în alta, ceea ce măreşte suprafaţa de contact. La aceasta contribuie şi deformarea, care are loc din contul proprietăţilor plastice ale materialului, care forţează particulele să-şi schimbe forma şi să adere mai compact. Deformaţia care este determinată de fragilitatea materialului şi care se caracterizează prin deformarea, distrugerea materialului de comprimat, are ioc numai în cazuri cînd forţele apărute în materialul presat vor depăşi limita de curgere a substanţei. În acest caz are loc deformarea mecanică a particulelor în particule mai mici, însoţită de creşterea considerabilă a energiei superficiale libere, ceea ce creează condiţii pentru apariţia contactelor între particule.

La această etapă (a doua) din materialul curgător se formează un corp compact poros, cu o rezistenţă mecanică suficientă.

În faza a treia la presiuni mari, cînd rezistenţa mecanică a comprimatelor nu se schimbă esenţial, are loc o contractare după volum a particulelor şi granulatelor fără o mărire vădită a suprafeţelor de contact.

În realitate între aceste trei faze nu pot fi graniţe pronunţate, întrucît procesele care au loc în faza a doua au loc şi în prima şi a treia faze şi s-ar putea vorbi doar despre rolul predominant al unor procese în fiecare fază.

18.3.1. Teoria mecanică a comprimării

La început se considera că legătura dintre particule în comprimate este pur mecanică, condiţionată de suprafeţele de contact, şi, de asemenea, în ansamblu de proeminenţele suprafeţei şi de particulele neregulate (denivelate).

Particulele se împing sub presiune, alunecă una faţă de alta şi aderă într-un contact mai puternic. Astfel particulele izodiametrice alunecă mai uşor decît cele grunţuroase şi anizodiametrice, însă ultimele din contra fac un număr mare de legături şi de aceea comprimatul devine mecanic mai rezistent.

Apropiată de teoria mecanică este "teoria sinterizării sub presiune". Ea este aplicată numai la substanţele cu punct de topire mic la care sub acţiunea presiunii prin apropierea particulelor are loc nu numai adeziunea, dar şi lipirea lor (sub acţiunea încălzirii masei de comprimat) în locurile de contact.

Însă în cazul dat contactul mecanic nu poate fi privit în calitate de mijloc universal. S-a dovedit că la comportarea particulelor sub presiune acţionează de asemenea proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase ce se comprimă şi acele fenomene, care apar la suprafaţa părticelelor sub presiune.

18.3.2. Teoria capilarocoloidală

Teoria mecanică de adeziune a contactelor se completează cu teoriile capilară şi coloidală propuse în timp diferit. Deoarece ele sînt aproape una de alta, le vom lămuri în ansamblu.

Esenţa teoriei capilarocoloidale constă în aceea că masa ce se comprimă este considerată ca pătrunsă de un şir de pori şi capilare, pline cu apă (umiditatea reziduală). Cantitatea şi mărimea capilarelor depinde de materialul ce se comprimă. Fiind presate, capilarele se deformează şi apa scursă din ele printr-o peliculă fină acoperă suprafaţa părticelelor ori a granulatelor, cristalelor, contribuind la alunecarea lor comună şi contactul lor vădit (gresarea tensioactivă). Sub acţiunea forţelor intermoleculare crescînde (Van der Waals) părticelele aderă între ele. Acţiunea dintre forţele intermoleculare este funcţia grosimii stratului de lichid: cu cît el este mai subţire, cu atît mai intense sînt adeziunile dintre părticele, dacă stratul de apă este mai gros, forţele moleculare Van der Waals de atracţiune sînt mai slabe. Cînd presiunea se înlătură, capilarele masei, după legea de aspirare a capilarelor, tind să absoarbă apa scursă. Însă lucrul dat nu are loc, deoarece în sistemele capilare cu o rază de 10^{-6} (aşa capilare există în comprimate) sub acţiunea ridicată a forţei de aspirare (conform datelor lui P.A.Rebinder, circa 150 N/m^2) se creează un vid, care duce la contractarea capilarelor. Ca rezultat apa rămîne pe suprafaţa particulelor adsorbată sub formă de peliculă fină, care, la rîndul său, contribuie la creşterea forţelor de adeziune dintre particule.

18.3.3. Teoria electrostatică a comprimării

Actualmente este argumentată de asemenea lămurirea adeziunii particulelor pulverulente ale substanţelor medicamentoase din punctul de vedere al forţelor electrostatice. Cercetările în acest domeniu au demonstrat că în procesul comprimării o dată cu orientarea particulelor, fricţiunea suprafeţelor, compactarea într-o oarecare direcţie are loc polarizarea şi apariţia sarcinilor electrice pe suprafaţa lor. La interfaţă apare o diferenţă de potenţial de contact, cu mărirea căreia creşte şi forţa de adeziune. După datele lui E.E.Borzunov, la unele comprimate sarcina de suprafaţă atinge 20 v.

Un aport anumit în întrebările teoretice ale comprimării au şi cercetările experimentale şi teoretice, legate de unirea diferitelor materiale în faza solidă ("sudarea rece").

Mecanismul unirii materialului în faza solidă constă din 3 faze: formarea contactului fizic; activizarea suprafeţelor de contact; dezvoltarea unei interacţiuni de volum.

18.3.4. Formarea contactului fizic

Formarea contactului fizic are loc la apropierea atomilor materialelor ce sînt supuse interacţiunii la o distanţă cînd se manifestă forţele Van der Waals sau o interacţiune chimică neînsemnată.

Activizarea suprafeţelor de contact are loc la deformaţii, condiţionate de proprietăţile plastice ale particulelor materialului mai solid.

Interacţiunea după volum survine din momentul apariţiei centrilor activi. Ea se produce în locurile contactelor fizice cu formarea legăturilor chimice rezistente. În această fază pot avea loc şi procese de difuziune.

În toate cazurile parametrii principali ai procesului sudării la rece sînt: presiunea, temperatura, durata interacţiunii.

În legătură cu aceasta mecanismul interacţiunii particulelor la comprimarea pulberilor este considerat adecvat mecanismului interacţiunii particulelor prin sudarea la rece în faza solidă.

Durata procesului de presare a medicamentelor la maşinile de comprimat rotative chiar la viteze medii de turaţii ale rotorului (30–40 tur/min.) alcătuieşte zecimi de secundă. De aceea, caracterul compactării pulberilor poate fi asemănător în multe privinţe celui prin sudare rece. Astfel, procesul comprimării trebuie privit sub toate aspectele de mai sus. Cu alte cuvinte, caracterul de unire a particulelor în comprimate se bazează pe acţiunea complexă dintre forţele intermoleculare (Van der Waals), capilare şi electrice ale suprafeţelor de contact, şi de asemenea pe adeziunea mecanică în cazul blocării lor sub presiune în condiţii optime de conţinut de umiditate.

Astfel procedînd, se pot stabili unanim cauzele (din punct de vedere tehnologic, şi de asemenea constructiv al maşinilor), de care depind proprietăţile principale ale comprimatelor – exactitatea dozării, rezistenţa mecanică şi dezagregarea lor.

18.4. ASPECTUL ŞI NOMENCLATURA COMPRIMATELOR

Comprimatele, livrate de industria farmaceutică, au de obicei forma unui cilindru plat; se produc de asemenea comprimate cu suprafeţele concave. Cu scop medical sînt admise un şir de forme: cilindrice, sferice, ovale, cubice,

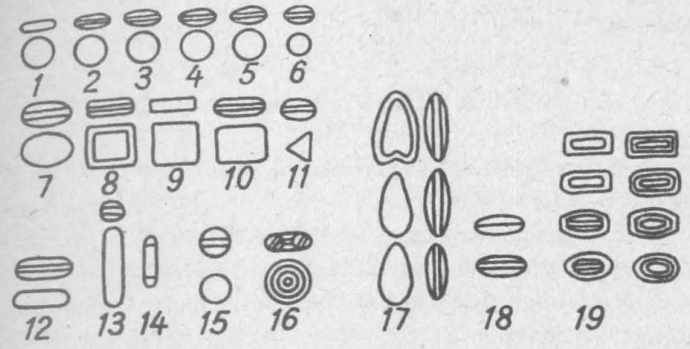


Fig. 120. Forma comprimatelor: 1 – rotundă biplană; 2 – rotundă, plană cu muchie; 3 – rotundă, uşor bombată; 4 – rotundă, bombată normal; 5 – rotundă, bombată accentuat; (nucile pentru drajeuri); 6 – plană-convex; 7 – ovală bombată; 8 – pătrată, plană cu muchie; 9 – pătrată, cu şanţ de rupere; 10 – dreptunghiulară, cu şanţ de rupere; 11 – triunghiulară; 12 – oblongă (formă de capsulă); 13 – bastonaşe; 14 – formă de mină de creion; 15 – sferică; 16 – inelară; 17 – comprimate vaginale; 18 – cu straturi; 19 – comprimate acoperite cu înveliş simplu sau dublu

triunghiulare, dreptunghiulare etc. Multe comprimate au pe suprafaţa lor inscripţii, litere, striaţii, desene. Altele sînt colorate diferit. Deseori sînt dozate în dependenţă de vîrsta bolnavului: pentru copii, adulţi. Tot lucrul acesta se face cu scopul excluderii greşelilor la livrare, administrare ş. a. (fig. 120).

Nomenclatura substanţelor medicamentoase în comprimate şi a grupelor lor (diferite doze şi combinaţii) este de peste 500 denumiri. În prezent comprimatele ocupă un loc dominant printre formele medicamentoase finite.

18.5. SUBSTANŢELE AUXILIARE ŞI DILUANŢII

Substanţele auxiliare se adaugă cu scopul de a reda materialului de comprimat proprietăţile tehnologice necesare, asigurînd dozarea precisă, rezistenţa mecanică necesară şi dezagregarea comprimatelor. În dependenţă de destinaţie, ele se clasifică în diferite grupe: aglutinanţi, lubrifianţi, dezagreganţi, coloranţi, substanţe macromoleculare ce formează filme.

Asortimentul substanţelor auxiliare oficinale este determinat de FS XI. Se mai folosesc substanţe auxiliare prevăzute în regulamentul de producere. Cantitatea generală de substanţe auxiliare nu trebuie să depăşească 20% din masa prescrisă a substanţelor medicamentoase. Unele excepţii de la această normă sînt indicate în monografiile corespunzătoare.

Diluanţii sînt substanţe solide care se adaugă la comprimate cu scopul completării masei lor la o anumită greutate, mai ales atunci cînd substanţele medicamentoase îşi manifestă activitatea în doze foarte mici, fiind necesară diluarea lor. Ca diluanţi se utilizează zahărul de sfeclă, zahărul lactic, glucoza, natriul clorid etc.

Substanţele aglutinante. Agenţii lianţi, denumiţi şi aglutinanţi sau adezivi, sînt substanţe care transformă substanţele active pulverulente în mici agregate denumite granulate, care se presează mai bine la comprimare, deoarece se ameliorează curgerea materialului şi se asigură umplerea matriţei.

Lianţii au o structură macromoleculară şi se utilizează mai ales sub formă de soluţii apoase de anumite concentraţii. Aceste soluţii coloidale, denumite şi lichide de granulare, se adaugă substanţelor active cînd amestecul se transformă într-o masă vîrtoasă din care se prepară particule cu mici dimensiuni ce se supun uscării. În urma uscării la suprafaţa granulatelor rămîne un strat lipicios cu mare putere de adezivitate. Prezenţa lianţilor favorizează integritatea granulatelor în timpul manipulării şi reduce presiunea necesară pentru obţinerea comprimatelor. În unele cazuri, lianţii se adaugă ca atare prin amestecarea cu celelalte componente, după care are loc umectarea lor prin adăugarea apei sau a unui alt lichid. Procedeul se aplică mai ales cînd soluţia de liant este prea vîscoasă.

Un bun liant trebuie să fie inert, compatibil cu substanţele medicamentoase şi să aibă proprietăţi adezive suficiente, dar nu excesive, pentru a nu compromite dezagregarea comprimatelor.

Lianţii se adaugă în cantităţi moderate, astfel este necesară o forţă mai mare de comprimare şi rezultă comprimate dure cu timp de dezagregare prelungit. Pentru comprimatele care trebuie să se desfacă lent se pot adăuga cantităţi mai mari de lianţi (de exemplu: comprimate pentru supt). La comprimatele din care urmează să se prepare soluţii se vor adăuga aglutinanţi solubili.

Agenţii aglutinanţi aplicaţi la granularea pe cale umedă sînt solubili în apă şi se folosesc sub formă de soluţii. În cazul substanţelor sensibile la acţiunea apei se folosesc soluţii alcoolice.

Dintre substanţele auxiliare, prevăzute de FS XI pentru producerea comprimatelor, funcţia substanţelor aglutinante o pot îndeplini: apa, alcoolul etilic, soluţiile de zahăr, gelatina, amidonul, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona, metilceluloza, oxipropilmetilceluloza, carboximetilceluloza, carboximetilceluloza-natriu şi alte substanţe.

Apa este folosită în toate cazurile, cînd simpla umectare îndestulează o granulare normală a masei pulverulente. Alcoolul se foloseşte pentru granularea pulberilor higroscopice, ce formează cu apa masă aglutinantă (cleioasă) care se usucă greu. Concentraţia alcoolului, de obicei, este cu atît mai mare, cu cît pulberea este mai higroscopică. Pentru pulberile, care formează cu apa şi alcoolul mase friabile ingranulabile, se foloseşte siropul de zahăr sau soluţiile substanţelor macromoleculare sus-menţionate. Într-un timp se considera că efectul aglutinant, bunăoară al soluţiei de gelatină sau mucilagiul de amidon, se lămureşte prin vîscozitatea lor.

E.E.Borzunov şi colaboratorii săi au stabilit şi au soluţionat teoretic întrebarea despre mecanismul aglutinant al soluţiilor macromoleculare. Eficacitatea substanţelor aglutinante se lămureşte nu prin vîscozitatea lor, ci prin mărimea masei moleculare. Chiar mucilagiul de amidon concentrat, din cauza autoadeziunii slabe, care se lămureşte prin masa mică moleculară şi structura neliniară, nu este cu efect.

M.S.Mahkamov a studiat detaliat în calilate de substanţă aglutinantă nouă în comprimate, acetilceluloza hidrosolubilă. Această substanţă este sintetizată de Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Chimiei şi Tehnologiei Celulozei (I.C.Ş.C.T.C.) prin hidroliza adîncă a triacetatului de celuloză. Acetilceluloza hidrosolubilă prezintă un produs alb fibros, care se dizolvă bine în apă, formînd o soluţie vîscoasă. Gradul polimerizării 250–300, masa moleculară este 40 500–48 600. Filmele de acetilceluloză hidrosolubilă au o elasticitate mai evidenţiată în comparaţie cu gelatina şi carboximetilceluloza-natriu. Substanţa este indiferentă faţă de organism, redă proprietate prelungită substanţelor medicamentoase. Ea se întrebuinţează primordial la comprimarea substanţelor cristaline discoidale şi cu compactare mică (amidopirina, barbitalul, fenacetina, glucoza, terpinhidratul şi multe altele).

Metilceluloza. Hidrogelul de metilceluloză, obţinut prin umectare cu porţiuni mici de apă caldă sau fierbinte, răcire şi completare cu apă răcită la 5°C, se poate conserva pînă la 24 de ore la frigider.

Are o reacţie neutră, este stabil la pH 3–11, la acţiunea microorganismelor şi bine tolerat de piele.

Carboximetilceluloza-natriu. Hidrogelurile de NaCMC sînt folosite în concentraţii de 2–5% în dependenţă de gradul de polimerizare a produsului. Vîscozitatea aparentă a gelului depinde de viteza de forfecare, temperatură, gradul de agitare şi timpul de repaus după încetarea agitării şi modul în care a fost tratată pulberea (uscată sau neuscată, temperatura, timpul) înainte de dizolvare.

Gelurile de NaCMC au o comportare nenewtoniană, sînt pseudoplastice şi vîscozitatea lor se schimbă o dată cu viteza de forfecare.

Gelatina. Este un aglutinant eficace în concentraţii de 1–3%, raportate la masa uscată de material. Se adaugă sub formă de soluţii 5–10% care se obţin prin încălzire pe baia de apă după o prealabilă hidratare la rece. Soluţiile de gelatină se adaugă încălzite peste amestecul de pulberi pentru a se asigura distribuţia uniformă în masă. Prin adăugarea soluţiei reci, gelatina se solidifică şi dă naştere la grunji, care apoi se disting pe suprafaţa comprimatelor. Gelatina poate forma comprimate cu dezagregare lentă. Se folosesc adesea soluţii hidroalcoolice de gelatină sau alcooluri de gelatină. Se poate folosi un alcool de gelatină acidulată cu pH–2 preparat cu acid clorhidric sau un alcool de gelatină alcalin cu pH–11 preparat cu natriu hidroxid.

Polivinilpirolidona. Se utilizează în concentraţii de 1–5% sub formă de soluţii hidroalcoolice în alcool etilic sau alcool izopropilic. Este un liant puternic. Se aplică la comprimatele care conţin coloranţi solubili.

Lianţi pentru granularea uscată. Granularea uscată şi comprimarea directă pot fi favorizate de prezenţa în amestec, în afara diluanţilor, a substanţelor grase (ceroase) sau polietilenglicolilor.

Polietilenglicolii sînt utilizaţi ca agenţi aglutinanţi la comprimarea directă. În acest scop se utilizează produşii cu vîscozitatea mare – 4000 şi 6000. Se adaugă în concentraţii de 15–20% sub formă de pulbere fină.

Acidul stearic, parafina, untul de cacao sînt de asemenea recomandaţi ca aglutinanţi, îndeosebi pentru comprimate de supt.

În afara acestora se folosesc: celuloza microcristalină, lactoza anhidră, amidonul cu curgere liberă, calciul fosfat anhidru.

Lubrifianţii. Lubrifianţii folosiţi în procesul de comprimare sînt substanţe care, adăugate granulatelor, asigură umplerea regulată şi uniformă a matriţei, evită aderarea şi lipirea materialului de poansoane şi matriţă în timpul comprimării şi favorizează evacuarea comprimatului.

În tehnică, prin lubrifiere se înţelege o acţiune de ungere, iar lubrifiantul este un material lichid, semifluid sau solid care se interpune între suprafeţele a două solide aflate în contact de frecare.

Lubrifianţii sînt adjuvanţi preţioşi care fac posibilă şi uşurează operaţia de comprimare. Prezenţa lor uşurează efortul maşinii, diminuează uzarea poansoanelor şi matriţelor, în special cînd se lucrează cu substanţe abrazive.

Lubrifianţii formează la suprafaţa granulatelor un film uniform care diminuează frecarea. Prezenţa lubrifianţilor face un aspect mai elegant al comprimatelor, cu suprafeţe mai netede şi asigură o imprimare mai netă pe comprimat a unor inscripţii practicate sub formă de incizii sau reliefuri.

S-a căutat să se stabilească o legătură între acţiunea lubrifianţilor şi structura chimică şi modul de acţiune.

Din acest punct de vedere se pot deosebi:

– lubrifianţi de tip hidrodinamic sau fluid, care acţionează pe baza vîscozităţii, cînd suprafeţele în frecare sînt separate de un film de lubrifiant fluid. În acest mod acţionează hidrocarburile, acidul stearic;

– lubrifianţi de tip bipolar, care au moleculă amfifilă, a căror acţiune se datoreşte catenei de atomi de carbon;

– lubrifianţi solizi de tip laminar, la care acţiunea rezultă datorită orientării cristaline în timpul presării (talcul).

La lubrifianţii de tip lichid există o dependenţă între eficacitate şi vîscozitate, o vîscozitate mai mare fiind avantajoasă. Fiind încorporaţi prin intermediul unor solvenţi organici, aceşti lubrifianţi dificultează procesul tehnologic. Au fost de asemenea observate incompatibilităţi cu unele substanţe active. Din aceste cauze sînt folosiţi rar.

La substanţele amfifile, comportarea depinde de lungimea lanţului de atomi de carbon; lubrifianţii de acest tip sînt superiori celor de tip fluid, săruri metalice ale acizilor graşi sînt lubrifianţi superiori, dar au proprietăţi lubrifiante satisfăcătoare şi acizii graşi, alcoolii graşi, alchilsulfonaţii.

Dintre lubrifianţii laminari cel mai des se foloseşte talcul.

Lubrifianţii pot fi grupaţi după funcţia pe care o îndeplinesc în:

– lubrifianţi propriu-zişi, care diminuează frecarea suprafeţei laterale a comprimatului de matriţă şi favorizează expulzarea;

– glisanţi, care îmbunătăţesc curgerea granulatelor din pîlnia de alimentare în matriţă şi permit o umplere uniformă a acesteia;

– antiaderenţi sau antiadezivi, care micşorează aderarea (lipirea) materialului de matriţă şi poansoane.

În tab. 10 se demonstrează comportarea unor lubrifianţi din punctul de vedere menţionat.

De aceea pentru a realiza o lubrifiere corespunzătoare, se recurge adesea la asocieri.

Astfel, o acţiune avantajoasă se poate obţine, folosind o asociere între un lubrifiant propriu-zis, un antiadeziv şi un glisant, cum este de exemplu amestecul de magneziu stearat, amidon şi talc.

În general, lubrifianţii trebuie să fie folosiţi sub formă de pulbere foarte fină, care să treacă prin sita cu dimensiunea nominală a ochiurilor 0,120 mm. O astfel de pulbere se asociază cu materialul înainte de comprimare, amestecînd cu precauţie, astfel, ca granulatele să nu se sfărîme.

Talcul – substanţa cea mai folosită, deoarece are un efect antiaderent şi în parte uşurează curgerea granulatului în pîlnie. Pentru a se obţine o bună

Funcţiile substanţelor lubrifiante

Tabelul 10

Substanţe	Efect lubrifiant	Efect de curgere	Efect antiaderent
Magneziu stearat	O	I	D
Calciu stearat	O	I	D
Parafină	O	I	D
Acid stearic	B	B	O
Talc	D	B	O
Amidon	I	O	O
Carbowax 4000	E	E	D

O — optim; B — bun; E — eficace; D — discret; I — ineficace

lubrifiere cu talc este necesară o proporţie de circa 3%. Această cantitate este admisă de FS XI. Uneori pentru a se obţine o eficacitate corespunzătoare este necesară o cantitate de 5–10% talc, acestea fiind cazuri speciale prevăzute în monografii corespunzătoare.

Calitatea de lubrifiant a talcului este o urmare a caracteristicilor cristalelor care, datorită onctuozităţii, alunecă între ele. Supuse unor forţe de frecare tangenţiale, cristalele de talc se desfac laminar. Această comportare este favorizată de apa absorbată dintre straturile cristalului. Duritatea scăzută a talcului contribuie de asemenea la efectul de lubrifiere. Mărimea particulelor determină efectul de lubrifiere.

Un inconvenient posibil al utilizării talcului îl constituie prezenţa proprietăţilor absorbante,datorită cărora pot fi reţinute unele medicamente (fenotiazina, alcaloizii, heterozidele).

Talcul nu este totdeauna bine suportat de mucoase şi s-a semnalat nocivitatea fiziologică a acestuia, dar în cantităţi obişnuite poate fi acceptat.

Se utilizează şi diferite amestecuri de: talc, aerosil şi magneziu stearat în proporţie de 8 : 1 : 1, talc cu alcool cetilic (9 : 1), talc cu magneziu stearat (9 : 1), talc cu emulsie de silicon, aerosil (8 : 1 : 1). Aceste amestecuri se folosesc în concentraţie de 3%.

Amidonul. Este o substanţă care reglează curgerea granulatului în pîlnie. Din acest punct de vedere amidonul este de două ori mai activ decît talcul şi polietilenglicolul 6000. Amidonul contribuie şi la diminuarea lipirii materialului, dar nu reduce forţa necesară evacuării comprimatului.

Proprietatea de glisare a amidonului creşte o dată cu cantitatea adăugată, în practică folosindu-se proporţii de 10–20% amidon care se adaugă granulatelor uscate înainte de comprimare. În aceste condiţii amidonul îndeplineşte atît funcţia de agent de curgere, favorizînd totodată exactitatea dozării,

cît şi cea de agent dezagregant. Se utilizează mai ales amidonul de cartofi, deşi şi celelalte tipuri naturale au o comportare apropiată.

Acidul stearic este un lubrifiant bun, folosit în cantităţi de 1%, dar are un dezavantaj – măreşte timpul de dezagregare al comprimatelor. Se poate adăuga sub formă de pulbere fină sau sub formă de soluţie eterică care se dispersează peste granulat. Este recomandat pentru lubrifierea granulatelor care conţin o cantitate mare de zahăr.

Magneziul stearat este frecvent utilizat pentru efectul de lubrifiere; se găseşte sub formă de pulbere foarte fină, avînd densitatea aparentă 0,25. Se recomandă adăugarea în proporţie de 0,5%, cantităţi peste 2% nefiind indicate. Datorită caracterului hidrofob şi proprietăţilor mecanice, magneziul stearat în proporţii ridicate inhibă dizolvarea, măreşte timpul de dezagregare şi reduce rezistenţa mecanică a comprimatelor. Forma fizică, mărimea particulelor şi conţinutul în umiditate influenţează comportarea magneziului stearat.

Se foloseşte,dînd rezultate bune,în amestec constituit din magneziu stearat 1 p şi talc 9 p.

Uneori pot să survină incompatibilităţi datorită alcalinităţii magneziului stearat care influenţează stabilitatea substanţelor medicamentoase (acid acetilsalicilic şi alte substanţe cu caracter acid).

Uleiuri minerale. Uleiul de vaselină este un aditiv de tip fluid care se foloseşte în cantităţi mici 1–2%. Pentru a se asigura o repartiţie uniformă la suprafaţa granulatelor, ele se pulverulează peste material sub formă de soluţie eterică. Cantitatea de ulei nu trebuie să depăşească limitele indicate, deoarece comprimatele au aspect neuniform, putînd elibera picături de ulei.

Se pare că acţiunea uleiului mineral este în strînsă legătură cu presiunea exercitată. Uleiul fluid de parafină este eficace în cazul unei presiuni moderate. La presiuni mai înalte este convenabil să se recurgă la uleiuri minerale mai vîscoase sau la parafină.

Grăsimi, uleiuri, ceruri. Lubrifianţii graşi dau, în general, rezultate bune, dar adăugarea lor necesită dizolvarea în eter, operaţie dificilă şi costisitoare.

Astfel de substanţe prezintă dezavantajul că pot determina o prelungire a timpului de dezagregare, deoarece au tendinţa să pătrundă în interiorul granulatelor. Se folosesc numai în anumite cazuri speciale: unt de cacao, unt de cocos, gliceril tristearat, ceară de albine.

Siliconii se folosesc sub formă de uleiuri sau emulsii. Uleiurile de siliconi în proporţii de 1–2% asigură o bună curgere a granulatelor, iar dezagregarea este corespunzătoare. Emulsiile de uleiuri siliconice în concentraţii de 2% în prezenţa talcului exclud complet aderarea materialului de poansoane.

Efectul lubrifiant al siliconilor este practic nul, de aceea trebuie să se asocieze cu un bun lubrifiant cum ar fi magneziul stearat. Cel mai important avantaj al siliconilor este inerţia chimică, fiind indicaţi la prepararea comprimatelor în care pot să apară diverse reacţii chimice (comprimate cu acid salicilic).

Lubrifianţi solubili. Pentru comprimatele care trebuie să se dizolve în apă este necesar să se folosească substanţe solubile. În general, substanţele solubile au o acţiune lubrifiantă mai puţin eficace decît cele insolubile. Pentru comprimate de uz extern se recomandă acidul boric în concentraţie de 2%.

Polietilenglicolii cu masa moleculară mare dau rezultate bune. Polietilenglicolul 4000 în concentraţie de 4%, adăugat sub formă de pulbere foarte fină, asigură o bună lubrifiere granulatelor. Se pot adăuga şi sub formă de soluţii 2–10% în solvenţi organici.

Prezenţa polietilenglicolilor poate influenţa defavorabil dezagregarea şi duritatea comprimatelor.

Eficacitatea lubrifiantă se determină prin efortul evacuării comprimatelor din matriţă:

$$R = \frac{P_i}{P_s},$$

unde P_i – efortul evacuării poansonului inferior (în MN/m^2); P_s – efortul presării poansonului superior (în MN/m^2).

Cu cît e mai mică mărimea R, cu atît mai mare este efectul lubrifiant.

Substanţele dezagregante. O condiţie primordială pentru absorbţia substanţelor active din comprimate o prezintă dezintegrarea comprimatelor în particule primare, într-un timp corespunzător, cînd sînt aduse într-un mediu corespunzător.

Teoretic, comprimatele cu substanţe solubile sînt considerate dezagregate cînd substanţele active s-au dizolvat (în apă sau suc gastric artificial). La comprimatele cu substanţe hidrofobe şi insolubile dezagregarea constă în desfacerea în granulate sau în pulberea iniţială.

Dezagreganţii sînt substanţe sau amestecuri de substanţe care au rolul de a anula eficacitatea lianţilor şi efectele forţelor fizice care au acţionat la comprimare. Se consideră că dezagregarea reprezintă un proces invers celui întîlnit la comprimare (fig. 121).

O cedare cît mai rapidă a substanţelor active din comprimate asigură un ritm de resorbţie corespunzător şi comprimatele îşi pot exercita funcţia terapeutică în organism. Timpul de dezagregare depinde de compoziţia comprima-

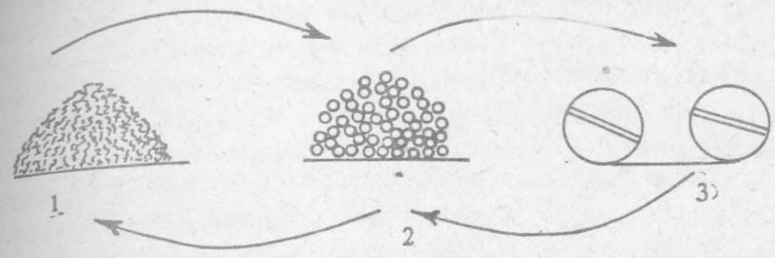


Fig. 121. Schema proceselor de comprimare şi dezagregare: 1 – pulbere; 2 – granulate; 3 – comprimate

telor şi de duritatea acestora care rezultă în urma aplicării forţei de compresiune.

Deoarece structura comprimatului este un agregat de granulate, dezagregarea comprimatelor cu substanţe insolubile trebuie să realizeze în prima fază descompunerea comprimatului în granulate şi apoi a acestora în pulberea iniţială. În mod teoretic ar fi deci recomandabil să se adauge agenţi dezagreganţi atît în amestecul de pulbere, cît şi la granulate. În practică, cel mai des agenţii de dezagregare se adaugă numai după obţinerea granulatelor.

Efectul dezagreganţilor depinde de: natura şi cantitatea de substanţă activă, metoda de granulare, caracteristicile celorlalţi adjuvanţi, presiunea şi viteza de comprimare, "îmbătrînirea" comprimatelor după stocare.

S-a presupus că dezagregarea se datoreşte măririi volumului agenţilor de dezagregare în contact cu apa. Un factor important este capilaritatea care favorizează pătrunderea apei în interiorul comprimatului, exercitarea unei presiuni hidrostatice şi dizolvarea legăturilor interparticulare de liant. Aici se atribuie pectina, gelatina, amidonul, alginaţii, celuloza microcristalină, bentonita etc.

Mărirea volumului coloizilor hidrofili nu este suficientă pentru dezagregare. Studierea amidonului ca dezagregant a dus la concluzia că gonflarea lui începe de fapt la 40°, temperatură care nu se întîlneşte nici în condiţiile din organism, nici în probele de laborator. O importanţă deosebită în procesul de dezagregare o are penetrarea lichidului prin reţeaua de capilare şi pori existenţi în comprimat.

Lichidul pătrunde în interiorul comprimatului şi dizolvă punţile de agent liant, iar dezagregarea este terminată, cînd liantul este dizolvat în întregime. De aici rezultă că viteza de dizolvare a aglutinantului este determinantă pentru

procesul de dezagregare. Timpul de dezagregare necorespunzător, constatat la comprimatele cu substanţe medicamentoase uşor solubile, se explică la fel datorită capilarităţii. În aceste cazuri lichidul penetrat dizolvă rapid mari cantităţi de substanţă activă şi prin aceasta se astupă capilarele de transport şi dezagregarea este prelungită.

Amestecuri efervescente. În prezenţa amestecurilor efervescente, dezagregarea are loc ca urmare a formării unui gaz, bunăoară carbon dioxid, în prezenţa apei. Cu acest scop se folosesc amestecuri de natriu hidrocarbonat cu acid tartric sau citric. În unele cazuri prezenţa natriului hidrocarbonat în comprimat produce dezagregarea, deoarece în contact cu sucul gastric acid se formează carbon dioxid. La prepararea comprimatelor de acest fel trebuie să se ţină seama de condiţiile şi precauţiile necesare la prepararea şi ambalarea produselor efervescente.

Amestecurile efervescente se folosesc cînd dezagreganţii obişnuiţi nu au eficacitate sau cînd se doreşte o dezagregare rapidă.

Substanţele tensioactive au un rol de hidrofilizatori şi acţionează indirect ca dezagreganţi, favorizînd desfacerea unor comprimate cu substanţe hidrofobe, deoarece înlesnesc pătrunderea apei în comprimat. Se folosesc natriul laurilsulfat, Tweenuri, Speenuri şi altele în cantităţi de 1%, pentru favorizarea umectării.

Modul de încorporare a lor poate fi diferit. Substanţele tensioactive pot fi adăugate direct în lichidul cu care se face granularea ori sub formă de soluţie alcoolică peste amidonul prezent ca dezagregant şi se usucă. O asociere de 10% amidon şi 0,2% substanţă tensioactivă asigură o dezagregare rapidă chiar în formulele în care sînt prescrise substanţe puternic hidrofobe.

Coloranţii. Majoritatea comprimatelor sînt de culoare albă sau aproape albă. Anumite comprimate pot fi colorate în funcţie de culoarea componentelor active. Există însă cazuri cînd, din motive speciale, se adaugă un colorant. Astfel se poate recurge la colorare pentru a atrage atenţia asupra activităţii, a evita accidente, pentru a indica o concentraţie de substanţă medicamentoasă sau din considerente de ordin estetic sau comercial.

Farmacopeea de stat XI prevede colorarea comprimatelor ce conţin substanţe toxice. În general se folosesc substanţe admise în industria alimentară: roşu de amarant, galben de tartrazin, albastru de metilen etc.

Colorantul se poate încorpora sub formă de pulbere la toate comprimatele în amestec ori dizolvat în etanol sau în lichidul aglutinant.

Substanţe auxiliare ce favorizează efect prelungit. Perioada eficace a substanţelor active încorporate în comprimate este de obicei limitată la 3–5 ore.

Din această cauză administrarea comprimatelor trebuie să fie de trei-patru ori în 24 de ore cu scopul de a menţine concentraţia necesară a medicamentului în albia sanguină a bolnavului. Incomoditatea administrării de multe ori în zi deseori urmată de încălcările neregulate de administrare, au impus savanţii să studieze întrebarea producerii comprimatelor cu acţiune prelungită 6–12–24 de ore.

Una din căile de prelungire a acţiunii medicamentelor este încorporarea în componenţa comprimatelor de substanţe care împiedică dezagregarea lor în organism şi astfel prelungesc perioada de absorbţie a substanţelor medicamentoase încorporate în comprimat. După mecanismul lor de acţiune ele anulează acţiunea dezagreganţilor. În acest scop sînt folosite mono- şi distearinele, monopalmitatul şi trilaurilsulfatul, ceara albă, uleiurile hidrogenizate din sămînţa de bumbac, glicerilstearatele etc.

Altă cale de prelungire a acţiunii medicamentelor este prepararea comprimatelor cu multe straturi şi comprimate cu suport insolubil.

Influenţa substanţelor auxiliare asupra eficacităţii terapeutice a medicamentelor în comprimate. S-a stabilit de acum că nici un factor farmaceutic nu influenţează atît de puternic şi combinat asupra substanţelor active cum o fac substanţele auxiliare. Fiind o matriţă specială a substanţelor active, care este în contact permanent cu ele, substanţele auxiliare propriu-zise singure posedă proprietăţi fizico-chimice, care în condiţii speciale pot acţiona în mod diferit. Substanţele auxiliare nu sînt inerte şi în toate cazurile întrebuinţării lor ele, într-un mod sau altul, acţionează asupra sistemului substanţă medicamentoasă – macroorganism.

În prezent s-a stabilit că principalele tipuri de interacţiuni între sistemul substanţă medicamentoasă – substanţă auxiliară sînt: formarea legăturilor de hidrogen, a substanţelor incluse şi altele. Însă, independent de natura legăturii, în majoritatea cazurilor produsul final al interacţiunii în sistemul substanţă medicamentoasă – substanţă auxiliară sînt reacţiile de complexare şi absorbţie, inclusiv hemosorbţia. În aceste condiţii au loc cele mai active transformări ale substanţelor active, ce activează diferite interacţiuni ale substanţelor active şi auxiliare.

De altfel au însemnătate şi interacţiunile de absorbţie dintre substanţele medicamentoase şi auxiliare, care pot avea efect pozitiv sau negativ faţă de rezultatul final farmacocinetic ce depinde în special de viteza şi plinitatea absorbţiei în organism a substanţelor medicamentoase desorbate.

Exemplu obişnuit de formare a combinaţiilor complexe ale substanţelor active şi ale celor auxiliare ce duc la schimbul farmacocinetic al preparatului

este soluţia de insulină zinc-protamină. Acţiunea insulinei poate fi prelungită prin adăugarea la preparat de polivinilpirolidonă. Acţiunea heparinei de asemenea poate fi prelungită considerabil prin adăugarea carboximetilcelulozei.

Calciul stearat şi acidul stearic micşorează viteza solubilităţii acidului salicilic în comprimate, în schimb natriul laurilsulfatul măreşte solubilitatea lui. Calciul difosfat micşorează absorbţia în intestine a tetraciclinei ca rezultat al formării complexului de calciu-tetraciclină, greu solubil în sucul intestinal şi practic nu se absoarbe.

Deci tehnologul trebuie, de fiecare dată, să ştie bine cum vor interacţiona farmacocinetic substanţele auxiliare cu cele active la prepararea comprimatelor, pentru ca ultimele să demonstreze o acţiune biologică maximă în organismul bolnavului.

18.6. CONDIŢIILE NECESARE PENTRU OBŢINEREA COMPRIMATELOR EXACT DOZATE, REZISTENTE MECANIC ŞI DEZAGREGATE LA TIMP

18.6.1. Dozarea exactă

Dozarea granulatelor prezintă un procedeu compus. Exactitatea dozării depinde de numeroşi factori, unii legaţi de granulat şi alţii dependenţi de maşină, însă în ansamblu ei trebuie să îndestuleze curgerea liberă a granulatului şi umplerea exactă a cavităţii matriţei.

S-a stabilit că dozarea va fi exactă, dacă în cavitatea matriţei pe tot parcursul comprimării va nimeri o cantitate anumită de granulat. Aceasta depinde, în primul rînd, de volumul exact al cavităţii matriţei, cu alte cuvinte, de poziţia poansonului inferior. Ridicîndu-l sau coborîndu-l, se pot obţine comprimate cu greutate diferită. Fixarea poansonului inferior în poziţia necesară tehnic se efectuează diferit, în dependenţă de tipul şi construcţia maşinilor de comprimat.

În afară de aceasta, dozarea exactă depinde de viteza şi funcţionarea continuă la umplerea cavităţii matriţei. Dacă în timpul cît pîlnia s-a aflat deasupra matriţei, s-ar scurge mai puţin granulat decît este necesar, comprimatul va fi cu o masă mai mică. Viteza necesară de curgere depinde de forma pîlniei şi a unghiului planului înclinat, însă o dată cu aceasta şi de faptul dacă sînt destul de lunecoase particulele granulatului. Deseori forţa de frecare dintre unele particule din cauza suprafeţei grunţuroase este atît de mare, încît cavitatea matriţei nu se umple deplin ori nu se umple deloc din cauza reţinerii pulberii în pîlnie.

În acest caz la material se adaugă substanţe lubrifiante, ce micşorează, după cum s-a descris mai sus, frecarea dintre particule datorită obţinerii unei suprafeţe uniforme. De obicei o curgere slabă posedă pulberile fine (aderă la suprafaţa pîlniei). În acest caz este nevoie de a mări dimensiunile particulelor pînă la o mărime optimă prin granularea materialului.

Dozarea exactă depinde de asemenea de uniformitatea masei de comprimat. Dacă granulatul este de diferite mărimi, atunci la scuturarea pîlniei de încărcare amestecul se stratifică: particulele groscioare se grămădesc deasupra, cele mici – se lasă în partea inferioară. După cum se ştie densitatea volumetrică a uneia şi aceleiaşi pulberi, alcătuită din particule de diferite mărimi, este diferită. Stratificarea duce la variaţii în masa comprimatului. În unele cazuri stratificarea poate fi preîntîmpinată prin instalarea în pîlnie a unui dispozitiv (malaxor), însă măsura cea mai suficientă este uniformizarea particulelor prin granularea masei.

Vorbind despre uniformitatea materialului, se are în vedere de asemenea uniformitatea lui după forma particulelor. E clar că particulele ce au în spaţiu o formă diferită, avînd una şi aceeaşi masă, se vor împacheta în cavitatea matriţei diferit. Acest fapt de asemenea duce la variaţia masei comprimatelor. Uniformitatea formei particulelor se atinge prin aceeaşi granulare. Practic este foarte greu ca să atingem uniformitatea granulelor. De aceea, pornind de la practică, schimbînd raportul dintre fracţiile granulatului, se poate stabili o componenţă optimă, care ar corespunde la o capacitate de curgere optimă şi unei calităţi înalte a comprimatelor la o presiune bine determinată.

18.6.2. Rezistenţa mecanică

Rezistenţa mecanică a comprimatelor este de asemenea o funcţie a numeroşilor factori. În cazul substanţelor, comprimate direct, rezistenţa mecanică a comprimatelor depinde de proprietăţile naturale (fizico-chimice) şi tehnologice ale substanţelor comprimate, şi de asemenea de presiunea folosită.

Pentru obţinerea comprimatelor condiţia necesară este interadeziunea particulelor. La începutul stadiului de presare substanţa se tasează. În acest caz parţial se distrug cristalele, orientate neregulat între ele. Mai departe are loc o apropiere mai puternică a particulelor la mărirea contactului între ele şi manifestarea forţelor de adeziune destul de mari. Un rol important îl are

forma cristalelor, apa de cristalizare, structura chimică a substanţelor ce se presează. Fiind presate, majoritatea substanţelor cer o presiune ridicată, care poate influenţa negativ asupra calităţii comprimatelor şi duce la uzarea maşinilor de comprimat. Necesitatea folosirii presiunilor înalte poate fi evitată, folosind substanţe cu dipol moment ridicat ce asigură o adeziune puternică a particulelor la presiuni relativ nu prea mari. În acest caz apa,care posedă un dipol moment însemnat,poate deseori să asigure adeziunea particulelor, avînd astfel rolul de pod între ele.

În unele cazuri, cînd se presează substanţe medicamentoase greu sau insolubile, din cauza umectării slabe a suprafeţelor de contact apa poate chiar împiedica legătura dintre particule. În asemenea cazuri este necesară adăugarea substanţelor care au o forţă de adeziune mai ridicată (soluţia de amidon, gelatina etc.). Posibil că în condiţii echivalente între gradul de umectare a substanţelor medicamentoase şi eficacitatea liantă a substanţelor adăugate este o relaţie oarecare. Particulele substanţelor medicamentoase în urma umectării cu substanţe liante se unesc între ele. Pe măsura volatilizării umidităţii această legătură se măreşte, favorizînd apropierea particulelor. În majoritatea cazurilor substanţele, folosite în calitate de lianţi (aglutinanţi), sînt capabile să formeze geluri.

Substanţele medicamentoase, încorporate în comprimate, posedă capacităţi individuale de presare. Bunăoară natriul benzoat şi cafeina natriu benzoatul au proprietăţi care posedă un grad înalt de comprimare. Un grad mai mic îl are natriul hidrocarbonat. Aceasta, în principiu, şi determină mărimea presiunii pentru obţinerea comprimatelor calitative.

Mărirea presiunii la comprimare duce la creşterea rezistenţei mecanice a comprimatelor. Însă rezistenţa mare a comprimatului influenţează dezagregarea lor: timpul dezagregării creşte, ceea ce acţionează negativ asupra calităţii comprimatului. Pentru fiecare granulat presiunea comprimării trebuie să fie optimă, deci,avind rezistenţa mecanică suficientă,trebuie să asigure o dezagregare bună comprimatelor.

Plasticitatea materialului este influenţată direct de umiditate. Materialele mai umede, de obicei, sînt mai plastice. Materialele uscate posedă deformaţii elastice mai mari.

Dependenţa rezistenţei comprimatului de umiditatea granulatelor poate fi exprimată în formă de curbă. După cum rezultă (vezi fig. 122), cantitatea umidităţii în granulat trebuie să aibă o limită necesară. Micşorarea sau umectarea excesivă a granulatelor duce la diminuarea rezistenţei mecanice.

Cînd umiditatea granulatelor va fi mai mare decît cea optimă, materialul se va lipi de poansoane, iar cînd conţinutul va fi mai jos de optim, se va produce

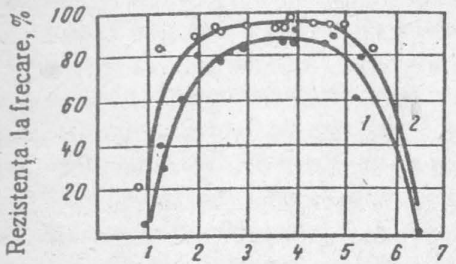


Fig. 122. Influenţa umidităţii granulatelor asupra rezistenţei mecanice a comprimatelor de calciu gluconat la diferite presiuni de comprimare: 1 — P = 40 MN/m^2; 2 — P = 90 MN/m^2

desfacerea comprimatului în discuri. Fiecare tip de materie are gradul său optim de umiditate. Comprimatele cele mai rezistente de calciu gluconat se obţin cînd umiditatea granulatului este de 2–5%.

Rezistenţa mecanică a comprimatelor în mare măsură depinde de modul de creştere a presiunii la comprimare. Presiunea se numeşte rigidă, dacă ea apare spontan. O astfel de presiune este caracteristică pentru maşinile de comprimat cu excentric. Suprafaţa comprimatului sub lovitura poansoanelor se încălzeşte puternic (energia mecanică trece în cea de căldură), ca rezultat substanţele se topesc şi formează un strat continuu dextrinizat.

Presiunea se numeşte progresivă, dacă ea creşte lent. O astfel de presiune este caracteristică pentru maşinile de comprimat rotative.

Presiunea se numeşte treptată, dacă se folosesc cîteva presări rigide treptate: slabă, mai puternică şi maximală. Astfel, presiunea treptată este combinarea primelor două tipuri şi se întîlneşte la maşinile intermediare. Presiunea progresistă în toate cazurile duce la rezultate mai bune, deoarece asigură acţiunea presiunii mai îndelungate asupra masei de comprimat. Cu cît ea este mai lungă, cu atît mai bine este evacuat aerul din masă, care mai apoi, după anularea presiunii, dilatîndu-se, nu poate distruge comprimatul. Astfel se micşorează considerabil încălzirea suprafeţei comprimatului ce exclude acţiunea sa nocivă asupra substanţelor ce intră în componenţa comprimatului.

Presiunea rigidă nu-i aptă pentru presarea pulberilor voluminoase şi pulverulente, de asemenea la produse vegetale elastice, deoarece particulele relativ mari nu reuşesc să se aranjeze compact.

Presiunea poate fi unilaterală şi bilaterală. În primul caz presează numai poansonul superior, în cazul al doilea – presează în acelaşi timp ambele poan-

soane. Presiunea unilaterală, care de obicei este rigidă, se poate folosi numai la masele uşor compresionate. Din masele greu compresionate la presiunea unilaterală se obţin comprimate neuniforme ce se desfac.

Comprimatul va fi rezistent, dacă presiunea va fi destul de mare, însă nu excesivă, după ce se manifestă elasticitatea materialului. Această limită a presiunii se numeşte presiune critică. Mărind presiunea mai sus de cea critică, rezistenţa mecanică a comprimatului se micşorează, deoarece se distrug granulele granulatului. Mărimea presiunii critice pentru fiecare material are o însemnătate oarecare; ea depinde de densitatea volumetrică a materialului şi umiditatea lui.

În caz că proprietăţile naturale ale substanţei medicamentoase nu pot asigura rezistenţa necesară a comprimatelor prin comprimarea obişnuită, ultima se asigură prin granulare. Prin granulare în masa de comprimat se adaugă substanţe liante, cu ajutorul cărora se măreşte plasticitatea substanţelor medicamentoase.

Forţa de adeziune a moleculelor asemănătoare, ce determină rezistenţa comprimatului – coeziunea – nu este satisfăcătoare. Adăugînd substanţe aglutinante, se manifestă forţa de interacţiune a substanţelor neomogene, deci a forţei de adeziune, ce condiţionează alipirea particulelor una de alta. Este foarte important ca cantitatea de substanţe liante să fie optimă: excesul lor duce la o rezistenţă crescută a comprimatelor, ce diminuează dezagregarea, iar la insuficienţa lor nu se atinge plasticitatea necesară a granulatelor.

Rezistenţa comprimatelor este influenţată de agenţi de curgere. Fiind adăugaţi fără măsură la granulat, se micşorează plasticitatea materialului şi, prin urmare, şi rezistenţa comprimatelor.

18.6.3. Dezagregarea comprimatelor

Dezagregarea comprimatelor depinde de mai mulţi factori: 1) de cantitatea lianţilor: comprimatele trebuie să-i conţină atît, încît să atingă rezistenţa necesară; 2) de mărimea presiunii: o presiune excesivă diminuează dezagregarea comprimatelor; 3) de cantitatea substanţelor dezagregante, ce asigură dezagregarea comprimatului; 4) de proprietăţile substanţelor care sînt încorporate în comprimat, de capacitatea lor de a se dizolva în apă, de a se umecta cu ea, de a turgescia; comprimatele ce conţin substanţe uşor solubile se vor dezagrega mai repede, de aceea este necesară o cantitate mai mică de substanţe dezagregante.

Este importantă selectarea substanţelor aglutinante şi dezagregante pentru substanţele medicamentoase insolubile în apă. După structura fizică, comprimatele au un corp poros; fiind cufundate în lichid din cauza fenomenelor capilare, lichidul nimereşte în toate capilarele, străpungînd grosimea comprimatului. Dacă în comprimat vor fi substanţe auxiliare uşor solubile sau puternic hidrofile, atunci ele vor înlesni dezagregarea. Bunăoară, amidonul în comprimate măreşte porozitatea, micşorează rezistenţa mecanică şi, fiind o substanţă ce duce la formarea numeroaselor capilare şi puternic hidrofil (căldura de umectare – 23 cal/g), înlesneşte penetrarea comprimatelor şi astfel duce la o dezagregare rapidă.

Însă amidonul nu poate fi un dezagregant universal. La comprimarea substanţelor hidrofobe, este mai convenabil de folosit substanţe tensioactive (de exemplu, tween–80), sau alte substanţe hidrofile (H-CMC, acidul alginic şi sărurile lui şi altele ca atare sau asociate cu amidonul).

Astfel, pentru prepararea comprimatelor exact dozate, uşor dezagregante şi suficient rezistente este necesar ca:

1) granulatele în afară de substanţele terapeutice de bază să conţină şi substanţe auxiliare (aglutinanţi, lubrifianţi, dezagreganţi) în cantităţi optime;

2) granulatul după proprietăţile de curgere, uniformitate şi omogenitatea granulelor să asigure o dozare exactă maximală;

3) presiunea să fie aleasă astfel, încît viteza de dezagregare să rămînă normală în timp ce comprimatul va avea o rezistenţă suficientă.

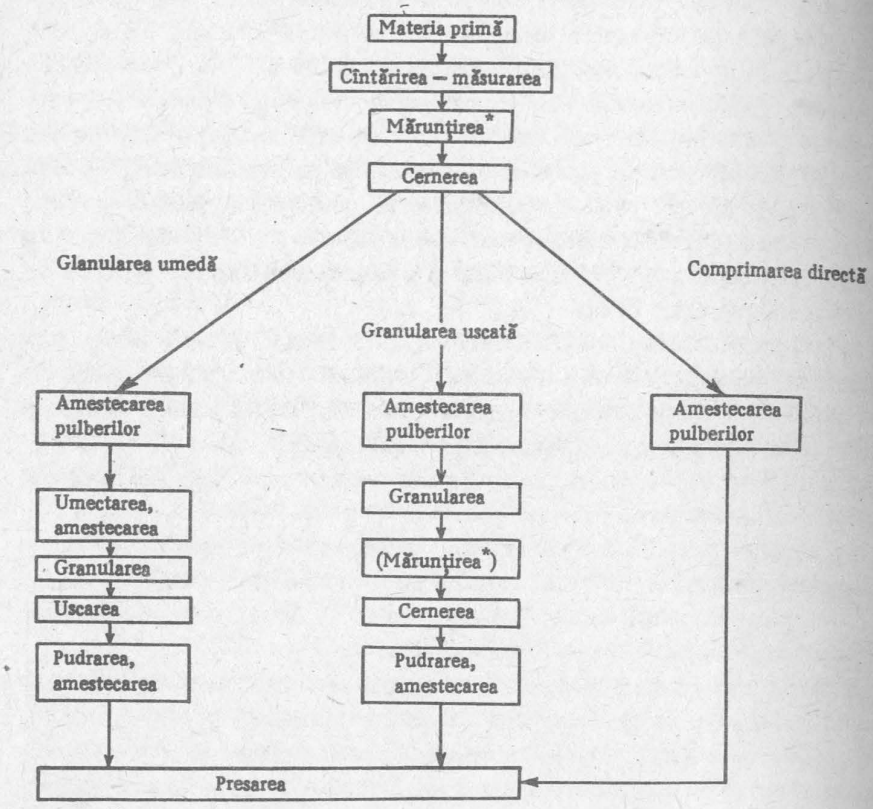
În dependenţă de proprietăţile individuale ale substanţelor medicamentoase, necesitatea folosirii substanţelor auxiliare poate decădea sau pot fi necesare numai unele din ele. La fel şi granularea deseori poate fi de prisos.

18.7. PROCESUL DE OBŢINERE A COMPRIMATELOR

Sînt răspîndite trei scheme tehnologice de producere a comprimatelor: prin granulare umedă, uscată şi prin comprimare directă.

Pregătirea substanţelor medicamentoase către comprimare are loc în dependenţă de proprietăţile naturale ale materialului. După cum am menţionat, în majoritatea cazurilor substanţele medicamentoase nu pot fi comprimate fără adaosul unor aditivi care favorizează comprimarea. În consecinţă este necesar să se elaboreze formule care să permită fabricarea cu maşini ce au viteză mare de lucru, obţinerea unor comprimate fidel dozate şi asigurarea cedării substanţei active după administrare. Direct pot fi comprimate asemenea substanţe ca:

Schema tehnologică de producere a comprimatelor



* Operaţia poate lipsi

natriul şi kaliul clorid, natriul bromid, amoniul bromid, acidul boric etc. Pentru comprimarea lor e necesară o umiditate suficientă, iar dimensiunile particulelor de 0,3–0,6 mm. Umiditatea necesară se atinge prin uscarea în dulapuri de uscare. Principalele procese pentru producerea comprimatelor sînt pulverizarea şi amestecarea componentelor, granularea (umedă, uscată, structurată), uscarea granulelor şi uniformizarea lor, comprimarea (directă, acoperirea lor), ambalarea.

Cele mai multe produse se obţin prin aplicarea granulării umede care este metoda convenţională.

18.7.1. Pulverizarea şi amestecarea componentelor

Pe lîngă una sau mai multe substanţe active este necesară prezenţa unor aditivi: diluant, liant, dezagregant, lubrifiant, agent de glisare şi agent antiaderent. Aceste componente nu sînt necesare în toate cazurile, unii aditivi putînd îndeplini mai multe funcţii.

Pentru a se obţine amestecuri cît mai omogene, particulele de substanţă ajutătoare trebuie să aibă dimensiuni cît mai apropiate. Această operaţie are o mare importanţă, deoarece asigură un dozaj corespunzător. Mărimea particulelor trebuie să fie aleasă, astfel încît să nu rezulte nici pulberi foarte fine, nici pulberi cu particule mari. Cînd particulele din amestec sînt prea mari, nu se realizează o amestecare satisfăcătoare, iar cînd particulele sînt prea fine, pulberea obţinută este mai greu de prelucrat sub formă de granulate, coeziunea dintre particule fiind mai greu de realizat. Pulverizarea substanţelor medicamentoase prezintă şi un interes farmacodinamic deosebit, deoarece viteza de absorbţie este influenţată de mărimea suprafeţei particulelor.

De asemenea, modificaţiile polimorfe ale aceleiaşi substanţe active pot prezenta solubilităţi şi viteze de dizolvare diferite, ceea ce influenţează viteza de absorbţie. Din acest motiv devine uneori obligatoriu să se precizeze modificaţia cristalină care urmează a fi folosită.

Substanţele medicamentoase, ca şi adjuvanţii, au un grad de pulverizare diferit, care variază de la o substanţă la alta. Chiar aceeaşi substanţă se poate prezenta cu particule de mărimi diferite, deoarece materiile prime nu pot fi obţinute de producător totdeauna cu proprietăţi fizice constante.

Aspectul, densitatea şi mărimea particulelor au consecinţe asupra prelucrării ulterioare a substanţelor.

Pentru realizarea unor amestecuri omogene, se recurge la pulverizarea materiilor prime prin măcinare. Pulberea obţinută se trece prin site mecanice (dimensiunea părticelelor 0,150 mm). După cernere urmează operaţia de amestecare. Pentru a realiza o uniformitate optimă a unui amestec de pulbere, este necesară o amestecare de cel puţin 15 min.

Cu acest scop se utilizează diferite tipuri de tobe mecanice. Se recomandă folosirea de amestecătoare de oţel inoxidabil care nu influenţează substanţele active şi se curăţă uşor. Mărimea acestor aparate se alege în funcţie de necesitate. Pentru industria de comprimate sînt indicate tobele care au capacitatea de 50 kg pulbere. Tobele de amestecare sînt folosite nu numai pentru amestecarea pulberilor, ci şi pentru amestecarea granulatelor cu lubrifianţi şi alte substanţe care se adaugă înainte de granulare.

Granularea este operaţia tehnologică care constă în transformarea amestecului de pulberi în granulate. Ea este premergătoare comprimării, întîlnită la majoritatea de substanţe medicamentoase.

Scopul granulării este de a transforma amestecul de pulberi în particule de o anumită formă care să favorizeze adeziunea acestora între ele. Pulberea este transformată în particule mai mari, granulate, care se pretează mai uşor la comprimare. Materialul sub formă de granulate curge mai uşor din pîlnie în matriţă şi realizează o umplere uniformă a acesteia. Datorită capacităţii crescute a granulatelor de a adera între ele, procesul de comprimare este uşurat, energia necesară comprimării fiind mult scăzută.

Granularea poate fi efectuată pe cale uscată, umedă sau prin metode speciale.

Granularea uscată. Granularea uscată, denumită şi brichetare, se practică fără a recurge la adaosul de lichide. Procedeul constă în comprimarea amestecului de pulberi în comprimate mari şi dure, denumite brichete. Ultimele sînt cu diametrul de circa 2,5 cm, în general subţiri şi au o greutate care variază între 5–20 g. Pentru obţinerea brichetelor se adaugă, de regulă, şi un excipient lubrifiant, care uneori este suficient pentru a-şi exercita funcţiunea şi în faza a doua, de obţinere a comprimatului finit. La prepararea brichetelor nu se adaugă aglutinanţi. Numai în anumite cazuri, cînd adezivitatea particulelor pulberii este foarte scăzută, se poate adăuga un liant solid, de exemplu, lactoza, zahărul, calciul carbonat, polietilenglicolii. Pentru brichetare se pot folosi maşinile de comprimat obişnuite, dar se recomandă şi maşinile cu excentric cu un singur poanson sau chiar prese hidraulice special construite. Unele maşini de comprimat au mecanisme de alimentare speciale care asigură umplerea uniformă a matriţei cu ajutorul unei sănii de umplere în care se rotesc două agitatoare în formă de pieptene.

Folosirea de maşini puternice este necesară, deoarece materialul trebuie comprimat cu forţă relativ mare, pentru a rezulta comprimate suficient de dure care să dea o cantitate cît mai mică de pulbere la măcinare. După obţinerea brichetelor, se trece la măcinarea lor în granulatoare mecanice cu ciocane sau de tip oscilant prevăzute cu site. Mărimea granulatelor se alege în funcţie de natura materialului şi de dimensiunile comprimatului final. Măcinarea se face, de fapt, pînă la obţinerea unei pulberi groscioare.

Comprimatele obţinute prin acest procedeu au un termen de dezagregare mai scurt decît cele rezultate după o granulare umedă.

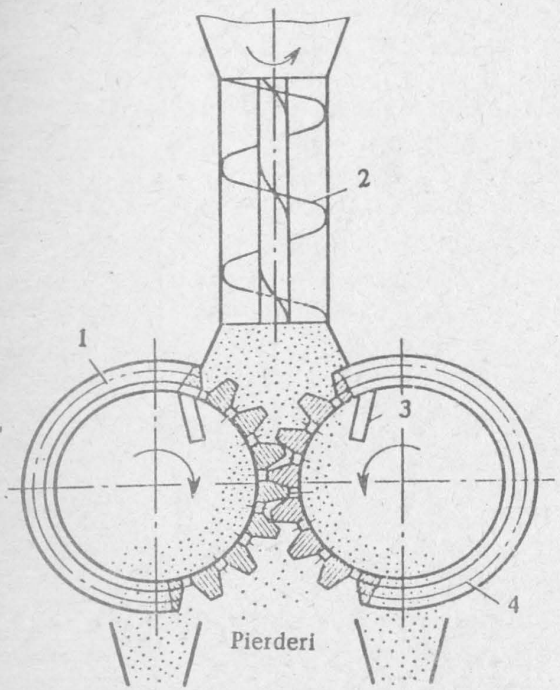


Fig. 123. Granulatorul-presă: 1, 4 — valţuri perforate; 2 — melc; 3 — cuţit

Granularea uscată se aplică la substanţele care se alterează în prezenţa umidităţii sau în cazuri speciale cum ar fi prepararea comprimatelor efervescente. Procedeul se aplică de asemenea la substanţele medicamentoase cu densitate scăzută, la substanţele cu structură cristalină şi la pulberile vegetale care au putere de coeziune scăzută.

În industria contemporană se folosesc pentru granulare utilaje speciale. Un astfel de utilaj, denumit chilsonator, presează materialul între două valţuri care transformă pulberea într-o foaie compactă care se desface în bucăţi mari neregulate, echivalente cu brichetele, care apoi se macină şi se trec prin sită. Această maşină are un randament mare, un control adecvat al presiunii şi nu este necesară lubrifierea materialului.

Tot cu acest scop se foloseşte granulatorul-presă care constă din două valţuri cu dinţi în formă de trapez, iar între dinţi sînt orificii prin care se presează materialul granulat. Alimentarea se face cu ajutorul unui melc. Schema utilajului este prezentată în fig. 123.

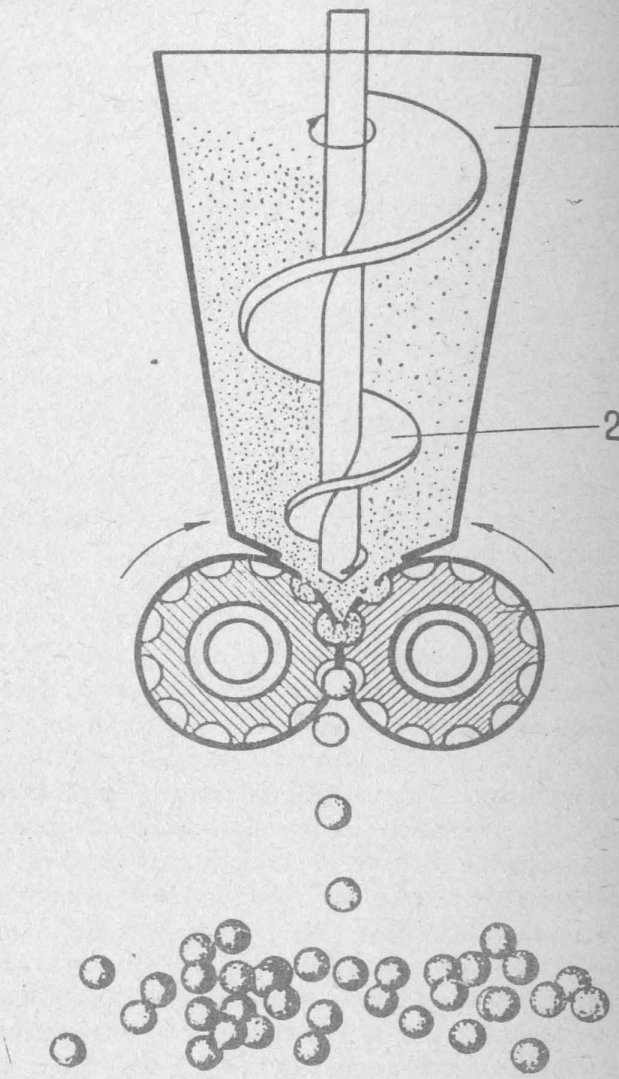


Fig. 124. Schema compactorului pentru granulare uscată: 1 — buncăr; 2 — melc; 3 — valţuri

Un alt aparat pentru granularea uscată este compactorul (fig. 124). Principiul de lucru este analogic celor precedente, numai că suprafaţa valţurilor prezintă nişte semisfere ale viitoarelor granule. Materialul se alimentează prin presiune cu ajutorul melcului.

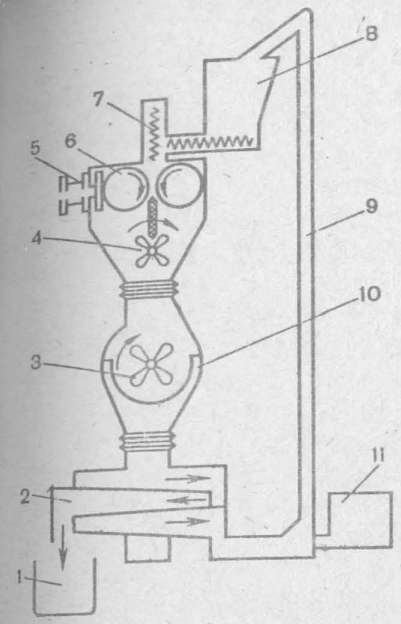


Fig. 125. Schema granulatorului pentru granularea uscată. Lămurire în text

Cele mai cu perspectivă sînt instalaţiile combinate, unde se asociază procesele de compactare, mărunţire şi cernere a granulelor obţinute. Schema unei astfel de instalaţii e prezentată în fig. 125.

Amestecul de pulberi supus granulării din alimentator (11) se încarcă prin conductă (9) în malaxor (8), unde se amestecă şi cu ajutorul şnecului (7) se transmite în presa cu valţuri (6). Trecînd printre valţuri, distanţa dintre care se reglează cu ajutorul dispozitivului (5), masa se presează sub presiune, apoi se mărunţeste preliminar în moara cu ciocane (4). Materialul mărunţit nimereşte în granulator (3) şi trece prin sită (10). Granulele se cern pe sita vibratoare (2). Cele cu dimensiuni corespunzătoare se colectează în colector (1) şi se transmit pentru comprimare, iar celelalte – mai mari şi praful – prin conductă se întorc în malaxor.

Deşi granularea uscată are avantaj, deoarece scurtează manopera înlăturînd prezenţa umidităţii şi a căldurii, întîlnită la granularea umedă, aplicarea este destul de limitată.

Granularea umedă. Utilizînd acest procedeu, amestecul de pulberi este transformat într-o pastă de consistenţă potrivită prin adaos de lichid. Masa umedă obţinută este apoi trecută prin sită pentru a se obţine granulatele care sînt supuse uscării şi uniformizării. Procedeul de granulare umedă cuprinde cinci operaţii principale de lucru: pulverizarea fină şi amestecarea pulberilor; umectarea pulberilor cu lianţi; transformarea masei umede în granulate; uscarea granulatelor umede; uniformizarea granulatelor.

Prima operaţie se face după cum a fost descris mai sus.

Umectarea pulberii. Volumul de lichid, necesar pentru umectare, prezintă o deosebită importanţă. Adăugînd lichid în cantităţi prea mici, se obţin granulate neregulate, friabile care dau comprimate cu rezistenţă mecanică scăzută. Dacă,dimpotrivă, lichidul este în cantitate prea mare, se obţine o masă moa-

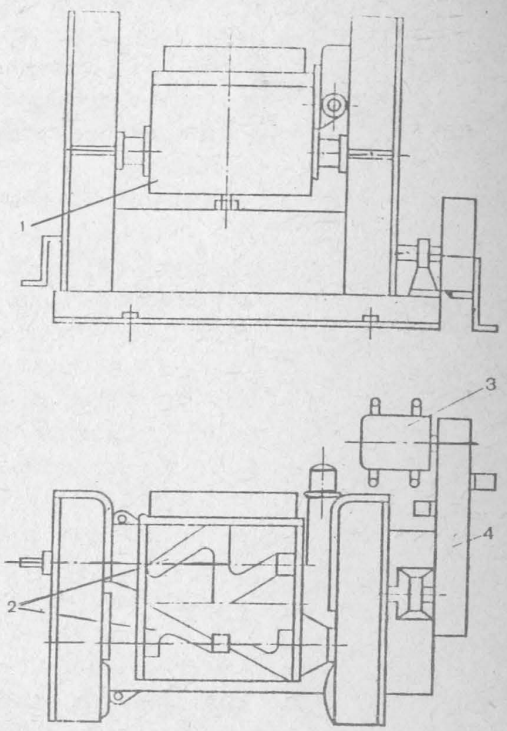


Fig. 126. Tobă cu palete în formă de sigma (malaxor universal): 1 — corp; 2 — palete; 3 — motor electric; 4 — reductor

le, vîscoasă, care înfundă sita, iar granulatele obţinute sînt inegale, neregulate, aglomerate şi necesită un timp îndelungat de uscare. Dacă volumul de lichid depăşeste o anumită proporţie sau dacă amestecarea este de lungă durată, masa nu mai poate fi prelucrată. Volumul de lichid necesar nu poate fi fixat dinainte, de obicei lichidul fiind adăugat treptat, malaxînd de fiecare dată. Masa se consideră bună, dacă la strîngerea în mînă a unei porţiuni ea aderă, iar la încetarea presiunii se sfărîmă între degete. În genere, experimentele se fac de fiecare dată pe cantităţi mici de material. Chiar aceeaşi substanţă necesită cantităţi diferite de lichid, dacă mărimea particulelor de pulbere diferă.

Lichidul liant variază în funcţie de proprietăţile pulberilor. Pentru aglutinarea particulelor se poate adăuga fie un solvent, fie un aşa-zis lichid de aglutinare.

Cînd componentele au proprietăţi adezive suficiente, se pot adăuga amestecuri de apă şi etanol sau de apă, etanol şi eter, alcool metilic, alcool izopropilic etc. Se formează o soluţie concentrată care are proprietăţi adezive. După evaporarea solventului, granulatele îşi păstrează forma. Dizolvantul se alege astfel, încît să nu aibă o putere de dizolvare prea mare, deoarece masa se umezeşte repede şi devine prea moale. Granularea cu ajutorul apei cere anumite precauţii. Umectarea particulelor cu apă trebuie să se facă numai la suprafaţă, evitîndu-se pătrunderea intimă a solventului cînd rezultă o masă prea umedă.

De asemenea, după uscare se poate forma o crustă la suprafaţa granulatelor care se sfărîmă uşor. Pe de altă parte, folosirea unui lichid, în care materialul de granulat este foarte puţin solubil, nu se recomandă, deoarece este necesară o cantitate mare pentru umectare, iar după uscare granulatele au o adezivitate slabă. În genere se urmăreşte folosirea unui dizolvant în care substanţa de granulat să aibă o solubilitate medie.

Malaxarea se face în tobe de amestecare cu viteza de rotaţie mică, uniformă. Timpul de amestecare este 20–60 min. Tobele sînt înzestrate cu palete în formă de sigma (fig. 126), care se rotesc cu viteze diferite: cea din faţă – 17–24 ture/min.; cea din urmă – 8–11 ture/min.; paletele pot să se rotească şi în sens invers. Pentru descărcarea amestecului corpul tobei se răstoarnă şi masa se descarcă cu ajutorul paletelor.

Trecerea prin sită. Granularea propriu-zisă constă în transformarea masei umede în granulate cu ajutorul sitelor. Masa este forţată să traverseze ochiurile unei reţele de sită sau orificiile unei plăci perforate cînd se obţin particulele de forme şi dimensiuni variate, în funcţie de dimensiunea ochiurilor, de forţa de presare şi de gradul de umectare. În mic, operaţia se execută manual, presînd masa cu podul palmei deasupra unei site atunci cînd rezultă granulate de formă cilindrică ca nişte bastonaşe. În dependenţă de utilajul folosit, granulatele se obţin prin presare, prin tăiere şi prin agitare.

Un alt tip de granulator este prezentat în fig. 127. Într-un cilindru perforat (3) vertical se toarnă masa necesară granulării şi se trece cu ajutorul paletelor elastice (4).

Granulatele prin presare mai pot fi obţinute cu ajutorul granulatoarelor mecanice, la care masa se apasă deasupra ochiurilor unor site. Un alt procedeu de obţinere a granulelor este agitarea masei umede deasupra unei site, cînd datorită mişcării vibratorii şi greutăţii masei se formează granulatele sferice sau elipsoidale. În sfîrşit, cel de al treilea procedeu este cel în care un disc perforat rotitor acţionează asupra masei, desprinde particule din masă şi rezultă prin tăiere granulate de formă şi mărimi variate.

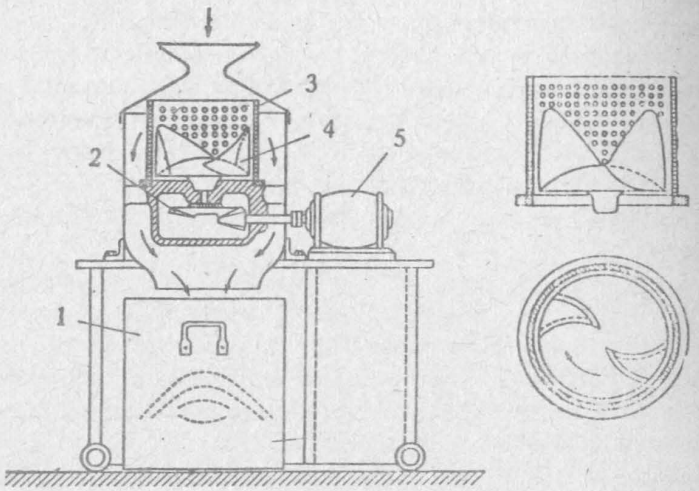


Fig. 127. Schema granulatorului pentru granulareа umedă: 1 — colector; 2 — angrenaj conic; 3 — cilindru perforat; 4 — palete elastice; 5 — motor electric

Granulatoarele folosite în industria farmaceutică pot fi de mai multe tipuri.

Granulatorul cu palete realizează granulate datorită unor palete rotative care acţionează obligînd masa să traverseze orificiile practicate pe un cilindru perforat. La alte aparate pasta este împinsă de un şurub fără sfîrşit care o sileşte să treacă printr-o placă perforată. Granularea poate fi obţinută şi în mori speciale cu ciocane prevăzute cu grătar.

Granulatorul model 3027 (fig. 128) are două instrumente de lucru şi se utilizează atît pentru granularea umedă, cît şi pentru cea uscată.

Organul de lucru al mecanismului pentru granulare umedă este alcătuit dintr-un cilindru, înzestrat cu trei palete sub formă de spirală (unghiul sub care sînt aşezate spiralele alcătuieşte 80°). Acest mecanism înlatură aglomerarea materialului şi formarea conglomeratelor. Organul de lucru al mecanismului pentru granulare uscată constă dintr-un melc şi şase tije de frecare, ceea ce permite deplasarea materialului supus granulării în direcţia axului.

Instalaţia funcţionează în felul următor: masa umedă sau brichetele se încarcă în buncăr (5) şi,nimerind în zona de lucru cu ajutorul organelor de lucru (4) ale mecanismului care se rotesc în sensuri opuse, se trec prin sita granulatorului (3). Interspaţiul dintre organele de lucru şi sita granulatorului trebuie sa fie optim şi să se afle în limitele 1,1–1,5 mm.

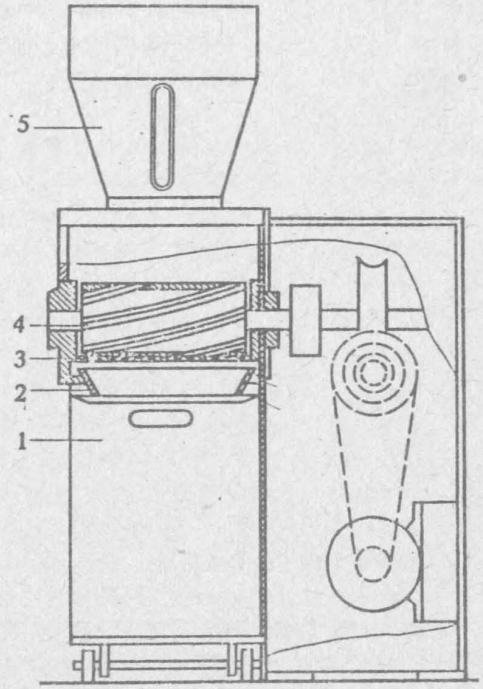


Fig. 128. Schema granulatorului de tipul 3027. Lămurire în text

S-a stabilit că o dată cu creşterea acestui ecartament, sporeşte procentul pulberii în granulat şi ca urmare matriţa se va alimenta neuniform, adică va scădea productivitatea maşinii de comprimat şi exactitatea dozării comprimatelor.

Granulatul trecut prin sită prin buncărul de orientare (2) cade în colectorul (1), etanşat în procesul de lucru cu corpul granulatorului.

În funcţie de diametrul dorit al granulatelor, se instalează site cu diametrul corespunzător al ochiurilor cuprins între 1–4 mm (intervalul diametrului ochiurilor – peste fiecare 0,5 mm). În cazul proceselor continue,instalaţia poate fi folosită cu elevator pentru încărcarea buncărului şi înlăturarea granulatului la locul de lucru.

Granulatorul oscilant sau rotativ funcţionează datorită unor rulouri sau palete care împing masa peste o placă perforată. Plăcile perforate sînt avantajoase faţă de sitele obişnuite, deoarece orificiile sînt mai distanţate şi granulatele nu mai aderă unele la altele. Grătarele sau plăcile perforate sînt confecţionate din oţel inoxidabil sau nichel pur şi au deschideri conice sau orificii,

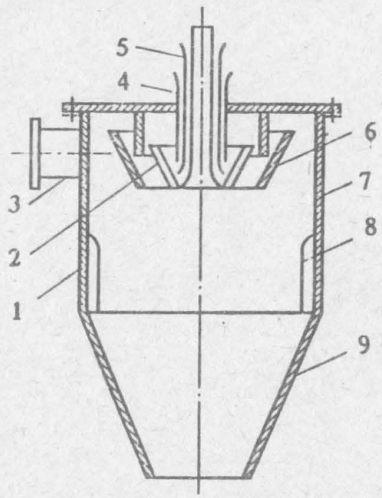


Fig. 129. Schema malaxorului-granulator centripet. Lămurire în text

al căror diametru variază între 0,5–3 mm. Cu un granulator de mărime obişnuită se pot obţine randamente de 70–100 kg/oră.

Curgerea granulatelor în pîlnie şi umplerea uniformă a matriţei depinde în bună măsură de procedeul de granulare aplicat. Din acest punct de vedere sînt mai avantajoase granulatele obţinute prin agitare, după care urmează în ordine cele prin tăiere şi cele prin presare.

În ultimii ani în industria farmaceutică tot mai mult se utilizează maşini şi aparate, în care sînt asociate cîteva operaţii tehnologice. Astfel, granularea poate fi combinată cu amestecarea şi uscarea.

Sînt cu perspectivă malaxoarele-granulatoare destinate pentru amestecarea pulberilor cu substanţe aglutinante şi pentru granularea lor.

Malaxorul-granulator centripet (fig. 129) constă dintr-un corp (1), un rotor (2) cu un trunchi de con perforat (6), conducte de intrare a componentelor (4), (5), colector (9), sită (7), protejată de ecran (8) , destinat pentru preîntîmpinarea înfundării sitei, conducta pentru intrarea aerului (3). Soluţia substanţei liante intră prin conductă (5) şi se scurge pe suprafaţa rotorului (2). Pulberea prin conductă (4) nimereşte pe stratul de lichid şi sub acţiunea forţelor centripete se încorporează în el. E posibilă alimentarea a cîtorva componente pulverulente şi lichide. În acest caz conductele de alimentare a pulberilor vor fi aşezate pe o circumferinţă pentru o repartizare mai uniformă a componentelor în amestec. Amestecul produs, ajungînd la con (6) sub acţiunea forţelor centripete trece prin orificiile lui, se dispersează şi este acaparat de un curent de aer (gaz) suflat prin conducta de aer (3).

Granulele obţinute se sedimentează în partea conică a corpului, iar aerul (gazul) prin sită (7) este înlăturat din aparat. Dimensiunile granulelor vor depinde de regimul de lucru al rotorului, presiunea aerului şi forma perforaţiilor trunchiului de con.

Uscarea granulatelor. Pe măsura producerii, granulatele se culeg pe tave de lemn, metalice sau de reţea metalică. Stratul de granulat trebuie să fie

destul de subţire (de circa 1 cm) pentru a evita o uscare îndelungată. Timpul de uscare este mai scurt, dacă granulatele sînt mai mici şi stratul de material mai subţire.

Uscarea granulatelor are o importanţă deosebită, deoarece materialul umed curge greu şi neuniform în matriţă, dă comprimate neuniforme care se alterează uşor. De asemenea prezenţa umidităţii poate contribui la uzarea matriţei şi poansoanelor. Alegerea temperaturii şi procedeul de uscare trebuie să se facă ţinîndu-se cont de proprietăţile fizice şi de alterările posibile ale substanţelor active. Uscarea nu trebuie să se facă rapid, deoarece în acest mod granulatele pierd umiditatea de la exterior şi se formează o crustă care împiedică apoi îndepărtarea umidităţii de la interior. Deşi materialul apare uscat, pot rezulta inconveniente în timpul comprimării prin lipirea acestuia de poansoane şi matriţe sau rezultă comprimate moi cu aspect neuniform. Pe de altă parte, uscarea prea rapidă a unor granulate colorate poate duce la o colorare neuniformă a materialului datorită fenomenului de capilaritate.

O serie de substanţe, care se descompun uşor la căldură (fenilsalicilatul, terpinhidratul etc.), se usucă la aer (temperatura camerei), deoarece primul se topeşte la 42°C, iar terpinhidratul este volatil. Majoritatea granulatelor se usucă în etuve sau uscătoare cu circulaţie de aer în care materialul este supus uniform la acţiunea căldurii.

Principalele avantaje ale metodei de uscare prin suspendare în aer constau în intensitatea înaltă a procesului: micşorarea cheltuielilor energetice specifice; posibilitatea automatizării complete a procesului; păstrarea capacităţii de curgere a granulatelor. În industria farmaceutică se folosesc uscătorii de tipul SP (fig. 130). Ele funcţionează în modul următor: curentul de aer, necesar pentru suspendarea granulatelor sau a pulberilor, se creează cu ajutorul ventilatorului, montat în partea de sus a aparatului (4), care se pune în funcţiune cu ajutorul motorului electric (5). Aerul aspirat din atmosferă sau din încăpere se încălzeşte în calorifer (6) pînă la o temperatură stabilită, se curăţă prin filtru (7) şi nimereşte în camera de uscare, unde trece prin rezervor (1) de jos în sus, aducînd materialul în pat fluid. Rezervorul este înzestrat cu o sită perforată în partea de jos, suprafaţa internă a căruia este acoperită cu o sită foarte măruntă din oţel inoxidabil. În rezervor sînt instalate amestecătoare (2) pentru asigurarea uniformităţii stratului, şi de asemenea pentru o amestecare suplimentară şi distrugerea conglomeratelor. Filtrul (3) instalat deasupra rezervorului preîntîmpină antrenarea produsului uscat cu curentul de aer. Filtrul se scutură atît pe parcursul procesului, cît şi la finele lui. Aceasta se face manual sau automat pentru separarea particulelor, care au aderat la

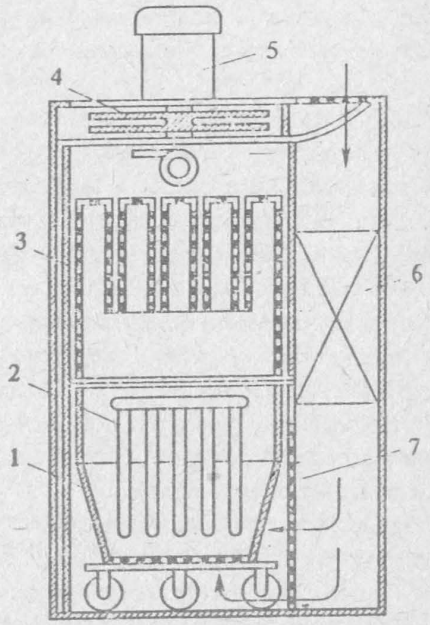


Fig. 130. Schema uscătoriei de tipul SP. Lămurire în text

suprafaţa filtrului şi reîntoarcerea lor în rezervor. Aparatajul pentru punerea în funcţiune, pentru controlul şi reglarea procesului se află pe un pupitru de comandă. Temperatura aerului şi durata uscării se menţin şi se controlează pe tot parcursul procesului în mod automatizat.

Uscarea în camere prin încălzire şi ventilare este un procedeu economic, iar operaţia durează 6–12 min.

Uscarea granulatelor poate fi efectuată folosind silicagelul, de asemenea razele infraroşii şi în sfîrşit curentul de înaltă frecvenţă.

Uscătorie-granulator. O construcţie originală a unui aparat combinat destinat granulării şi uscării granulatelor a fost propusă de Institutul de schimb al căldurii şi maselor "A.V.Lîkov" al Academiei de Ştiinţe din Republica Bielarusi (ITMO) (fig. 131).

Instalaţia constă dintr-un granulator (6), camera de uscare (4), dispozitivele de încărcare (7) şi descărcare (3) (în partea de jos a camerei de uscare), calorifer (2), ventilator (1), dispozitivul de reţinere a particulelor mici (5, 8).

Camera de uscare prezintă un cilindru vertical mai larg în partea superioară. Partea inferioară a camerei de uscare se termină cu nişte flanşe, între care se plasează o sită, prin care circulă aerul încălzit şi are loc pseudolichefierea materialului supus uscării. În partea de sus a camerei de uscare se montează granulatorul – un melc ce forţează masa umedă să treacă prin ochiurile unei site perforate. Sub sită sînt instalate nişte cuţite, care rotindu-se, taie granulatele de pe suprafaţa externă a sitei. Acestea din urmă nimeresc în camera de uscare (înălţimea 1,5 m) şi se usucă într-un curent de aer cald ascendent, iar, nimerind în partea de jos a grătarelor, se usucă definitiv, aflîndu-se într-un strat suspendat în aer. Particulele fine care se produc la uscare, plasîndu-se în partea de sus a camerei de uscare, aderă pe suprafaţa granulelor umede, astfel se micşorează considerabil antrenarea lor cu curentul de aer.

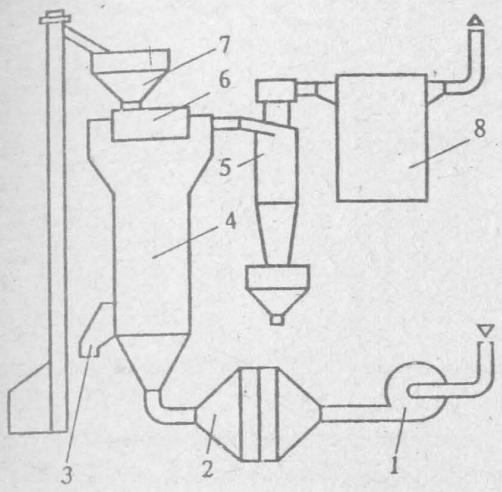


Fig. 131. Schema uscătoriei-granulator SMK. Lămurire în text

Aerul prelucrat prin ciclon (5) şi filtru (8) se filtrează şi nimereşte în atmosferă. Uscarea prealabilă a granulatelor prin suspendare în aer în camera de uscare sporeşte rezistenţa lor mecanică la frecare, de asemenea permite a folosi mai econom agentul de căldură.

Productivitatea uscătoriei-granulator – 75–100 kg/oră. Dimensiunile granulatelor 0,5–2 mm. Durata procesului de uscare 10–15 min. Temperatura aerului la intrare 130–140°C, la ieşire 50–55°C.

Procesul de uscare se caracterizează printr-o uniformitate sporită.

Uniformizarea granulelor. Granulatele nu pot fi folosite pentru comprimare după uscare, deoarece materialul nu este uniform, întîlnindu-se granulate aglomerate şi particule mici de pulberi. Excesul de pulbere de asemenea determină un dozaj neuniform, iar comprimatele rezultate sînt nerezistente. Cu toate acestea, o cantitate mică de pulbere poate fi utilă, deoarece prin aceasta se asigură o umplere mai uniformă a matriţei, pulberea ocupînd spaţiile dintre granulate. În general, cantitatea de pulbere nu trebuie să depăşească 20%, în această cantitate intrînd şi dezagregantul şi lubrifiantul, adăugaţi granulatului. Eliminarea excesului de pulbere şi obţinerea granulatelor de mărime uniformă se face trecînd materialul prin site. Forma şi consistenţa granulatelor au o importanţă deosebită asupra calităţii comprimatelor. Granulatele de formă sferică dau comprimate care corespund mai bine în ceea ce

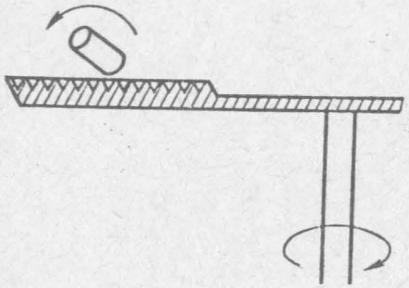


Fig. 132. Mişcarea granulelor pe placă marmerizerului

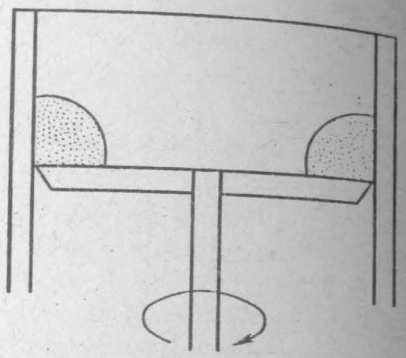


Fig. 133. Schema marmerizerului în secţiune

priveşte duritatea, rezistenţa şi dezagregarea. Consistenţa granulatelor trebuie să fie suficient de mare pentru a rezista fără să se sfărîme la amestecare, dar nu trebuie să fie prea mare, deoarece în cazul granulatelor dure maşina de comprimat este supusă la eforturi excesive.

Sferonizarea granulelor se face cu ajutorul marmerizerului, una din construcţiile căruia este prezentată în fig. 132 şi 133.

Cu ajutorul marmerizerelor granulatele se şlefuiesc în formă sferică.

Aparatul prezintă un cilindru vertical fix, deschis în partea de sus şi are pereţii netezi. Înăuntrul cilindrului la baza lui se roteşte o placă cu zimţi cu viteza de 400–600 rot/min., suprafaţa căreia are proeminenţe de 2–4 mm. Granulatele de formă cilindrică, obţinute prin presare pe cale umedă, nimeresc în marmerizer. Ele se desfac în particule cu lungimea egală cu diametrul granulelor şi se şlefuiesc sub acţiunea forţelor centripete şi de frecare pînă la o formă sferică.

Timpul sferonizării durează 2 min., iar randamentul atinge pînă la 20 000 kg/oră.

Pentru preîntîmpinarea aderării granulelor una cu alta în marmerizer se adaugă celuloză microcristalină fin dispersată, amidon sau talc.

Procedee speciale de granulare. În afara metodelor de granulare devenite clasice există metode şi aparate moderne care realizează în acelaşi aparat umectarea pulberii, formarea şi uscarea granulatelor.

Granularea şi uscarea cu ajutorul patului fluidizat. Principiul patului fluidizat constă în suspendarea particulelor cu ajutorul unui curent de aer ascendent, cînd stratul de pulbere solidă capătă aspectul unui fluid în fierbere.

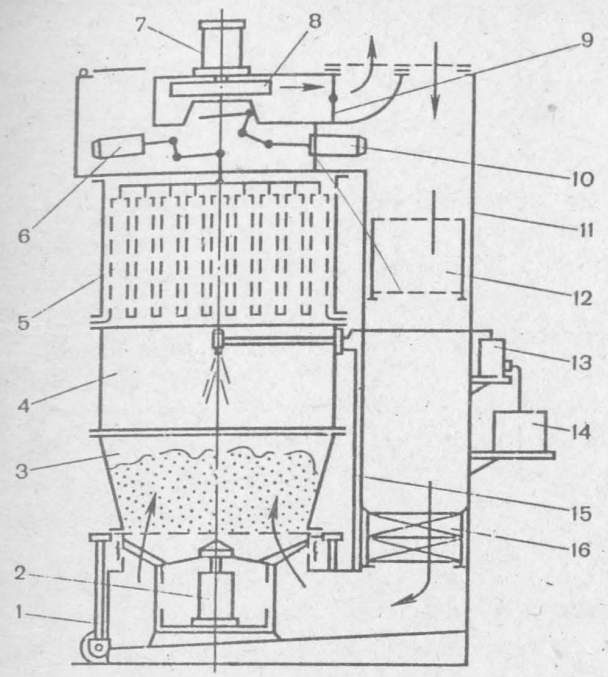


Fig. 134. Principiul de lucru al aparatului SG–30 pentru granularea amestecurilor înainte de comprimare. Lămurire în text

După ce se obţine suspendarea pulberii, se introduce lichidul de granulare. Există mai multe procedee de granulare continuă în strat fluidizat. Pentru granularea prin suspendare în aer se folosesc uscătoriile-granulatoare de tipul SG–30 (fig. 134), care au fost construite iniţial pentru uscarea pulberilor şi granulatelor. Aparatul este constituit dintr-o cuvă de amestecare (3), care are în partea inferioară o sită, prin care poate trece curentul de aer destinat să producă agitarea şi să menţină în suspensie particulele pulberii de granulat. Această cuvă este montată pe roţi pentru a putea fi deplasată, încărcată şi descărcată uşor. În interiorul aparatului se găseşte conul pe care este montată duza de pulverizare a lichidului de granulare.

La partea superioară se găseşte montat un filtru (5) fixat pe un suport (6). Recipientul (14) conţine soluţia de granulare, care cu ajutorul pompei (13) este transmisă la duza de pulverizare. La partea superioară se găseşte un ventilator (8) pentru aspirarea aerului pus în funcţiune cu ajutorul motorului electric (7).

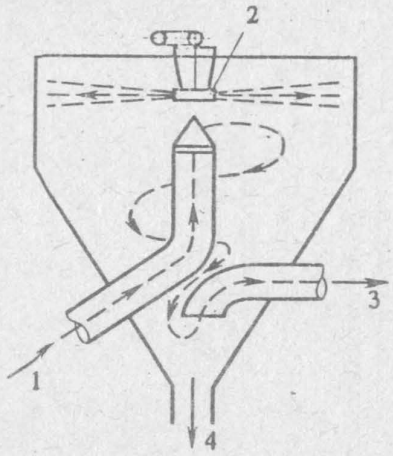


Fig. 135. Schema uscătoriei prin nebulizare: 1 — ştuţ pentru alimentarea cu aer cald; 2 — duză de nebulizare; 3 — ştuţ pentru evacuarea aerului şi a pudrei; 4 — evacuarea produsului finit

Curentul de aer trece prin filtru (12), se încălzeşte în calorifer (16) pînă la o temperatură stabilită şi circulă de jos în sus, traversînd cuva în care se găseşte pulberea.

După un interval de timp stabilit în mod automat sistemul de pulverizare se deconectează şi începe faza de uscare a granulatului. Aparatul funcţionează în regim automat. Releul timpului asigură consecutivitatea operaţiilor. La sfîrşitul ciclului de granulare se opreşte în mod automat ventilatorul şi se deconectează rezervorul, iar granulatele se transmit pentru comprimare.

Granulometria şi caracteristicile granulatelor depind de mai mulţi parametri: cantitatea de pulbere în lucru, cantitatea de lichid de granulare, temperatura, poziţia dispozitivului de nebulizare.

Granularea în cazanul de drajefiat. Se înfăptuieşte în felul următor: substanţele medicamentoase, diluanţii şi substanţele dezagregante se încarcă în cazan din oţel inoxidabil şi se amestecă prin rotirea cazanului cu o viteză de 30 tur/min. La sfîrşitul amestecării printr-o duză instalată la gura cazanului se pulverizează apa, care,nimerind pe suprafaţa masei pulverulente,formează prin contactarea cu ea granule mici. Apoi viteza de rotaţie a cazanului se micşorează lent pînă la 3 tur/min., după ce în el se suflă un jet de aer cald pentru uscarea granulatelor. Operaţia tehnologică se termină prin adăugarea la granulatul uscat de substanţe lubrifiante în pulberi fine.

Granularea prin nebulizare. Producînd granulate prin această metodă (fig. 135), operaţia tehnologică principală este pulverizarea în uscătorie prin nebulizare a unei suspensii, alcătuită din substanţe auxiliare şi liante lipsită de substanţele medicamentoase. Deseori se folosesc prescripţii de suspensii de tipul următor: Lactoză 50% greutate. Zaharoză 5–10%. Amidon 10–15%. Aerosil 1%. Apă 23–34%.

După o amestecare riguroasă suspensia obţinută se introduce într-o uscătorie prin pulverizare şi se transformă în ceaţă printr-o duză de pulverizare

care dă posibilitate de a primi picături de dimensiuni necesare. Uscarea are loc prin pulverizarea picăturilor efectuată la temperatura aerului de 225°C. După uscare picăturile suspensiei au forma şi consistenţa granulatelor destul de rezistente mecanic de dimensiunile 10–70 μm. Mai departe granulatele se amestecă cu substanţe medicamentoase. Înainte de amestecare toate ingredientele, cu excepţia granulatelor, se cern prin sita cu diametrul 0,25 mm. Curgerea bună şi capacitatea de comprimare a granulatelor, ca rezultat al uscării prin pulverizare, permite de micşorat cantitatea lubrifianţilor în comprimate pînă la 0,5% din masa lor, ce micşorează considerabil timpul dezagregării.

Producerea granulatelor prin metoda dată este convenabilă, deoarece permite de a folosi unul şi acelaşi granulat pentru prepararea diferitelor comprimate. Pentru aceasta este destul de amestecat substanţa nouă medicamentoasă cu granulatul finit. Se simplifică de asemenea trecerea de la o concentraţie a substanţei active la alta.

Adăugarea lubrifianţilor şi a dezagreganţilor la granulate. Substanţele grase şi glisante se adaugă în formă de soluţie eterică cu care se pulverizează granulatele,fiind în amestec continuu, după ce eterul se volatilizează. Substanţele lubrifiante pulverulente se folosesc pe larg, deoarece cele glisante acţionează asupra solubilităţii şi stabilităţii chimice a comprimatelor. Ele se încorporează prin pudrarea granulatelor. După ce s-au adăugat substanţele lubrifiante, dacă este necesar, în granulate se adaugă substanţe dezagregante pentru înlesnirea dezagregării comprimatelor în stomac sau în intestine.

18.9. COMPRIMAREA

Comprimarea este un proces în care un anumit număr de particule solide sînt supuse unor forţe opuse dirijate de la exterior către interior,în urma cărora amestecul îşi micşorează volumul şi se transformă într-un tot compact, care ia forma matriţei în care s-a efectuat comprimarea.

Comprimatele se obţin cu ajutorul maşinilor de comprimat,la care piesele principale sînt: o pîlnie sau un distribuitor (buncăr) care alimentează matriţa cu materialul de comprimat, o matriţă care dă forma şi mărimea şi două poansoane care exercită presiunea realizînd comprimatul.

Comprimatul trebuie să aibă o anumită rezistenţă mecanică, să asigure stabilitatea componentelor şi să aibă capacitatea de a ceda medicamentul în mod previzibil şi reproductibil. Caracteristicile comprimatului depind de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor auxiliare, de operaţiile anterioare la care a fost supus materialul şi de maşina de comprimat.

Utilizarea forţei este necesară în două faze: pentru presarea masei şi formarea comprimatului şi apoi pentru evacuarea comprimatului din matriţă.

Maşini de comprimat. Pentru comprimarea substanţelor medicamentoase, după cum s-a menţionat mai sus, se folosesc maşini de comprimat cu excentric şi rotative.

Dispozitivul de presare al maşinilor de comprimat. Prin dispozitiv de presare al maşinilor de comprimat se subînţelege un complex, alcătuit din două poansoane şi matriţă.

Matriţa. Matriţa prezintă un disc metalic, în care sînt sfredelite nişte orificii cilindrice cu diametrul de 3–25 mm. Diametrul orificiului este egal cu diametrul comprimatului. Matriţele de cele mai multe ori se fac rotunde şi se introduc în găurile corespunzătoare ale plăcii mesei. Cu scopul măririi randamentului matriţele pot fi cu două ori trei cuiburi.

Poansoanele – nişte cilindri din oţel cromat. Diametrul lor este puţin mai mic decît al canalului matriţei, pentru ca ei să se poată deplasa în ele. Suprafeţele de presare ale poansoanelor pot fi plate sau cu adîncituri convexe, netede sau cu şanţ de rupere ori cu înscrieri. Poansoanele se deosebesc prin metoda de unire a cursorului: ele pot fi întregi sau strînse în ansamblu (fig. 136).

În varianta completă poansonul este confecţionat împreună cu cursorul. Metodele de cuplare a poansoanelor cu cursorul, la maşinile diferitelor firme, se deosebesc.

Poansonul întreg este mai simplu pentru confecţionare, însă este mai costisitor în exploatare, deoarece durata funcţionării lui este cu mult mai redusă decît a cursorului, şi la uzarea poansonului sau la frîngerea lui se aruncă şi cursorul. Setul unui dispozitiv de presare a maşinii contemporane rotative cu multe poziţii costă circa 20% din preţul maşinii întregi.

Pentru confecţionarea dispozitivului de presare la maşinile rotative se foloseşte oţelul de marca X12M, care conţine molibden, redîndu-i astfel o rezistenţă mare la uzare.

Maşini de comprimat cu excentric. Sînt constituite din două poansoane – unul inferior şi altul superior, o matriţă care are cavitatea în centrul său şi un distribuitor. Forma comprimatului depinde de suprafeţele celor două poansoane şi suprafaţa laterală a orificiului matriţei. Grosimea comprimatului depinde de capacitatea camerei matriţei, de presiunea exercitată şi de tipul de granulat. Cu alte cuvinte, înălţimea comprimatului este egală cu distanţa la care se vor găsi cele două poansoane la sfîrşitul comprimării. Matriţa este montată pe o placă orizontală şi rămîne totdeauna fixă, în timp ce poziţia celor două poansoane poate fi modificată cu ajutorul unor mecanisme. Poan-

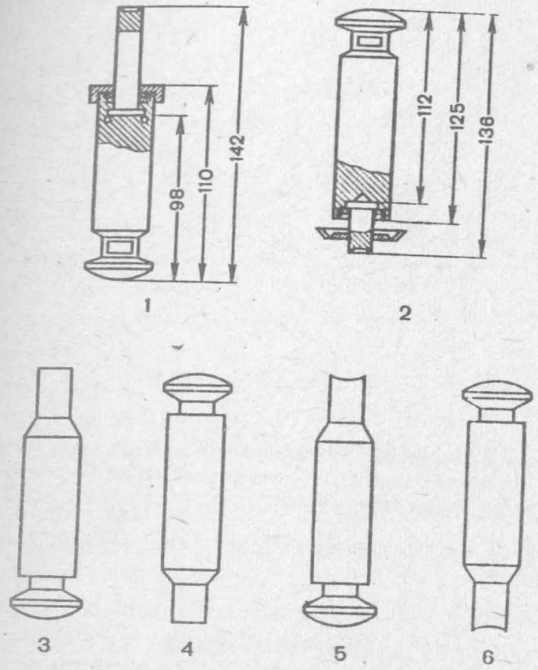


Fig. 136. Poansoane pentru maşini KTM: 1 — inferior; 2 — superior; 3, 4 — cu suprafaţa plată; 5, 6 — cu suprafaţa convexă

sonul superior se reglează ţinînd seamă de poziţia sa cea mai de jos pe care o are cînd se găseşte în matriţă şi care determină presiunea exercitată, grosimea şi duritatea comprimatului. Acesta pătrunde la intervale regulate în orificiul matriţei şi presează materialul. Poansonul inferior se află întotdeauna în orificiul matriţei şi se reglează în funcţie de poziţia sa cea mai coborîtă. Modificarea poziţiei inferioare determină capacitatea matriţei şi deci volumul de granulat. În poziţia sa cea mai de sus, poansonul inferior trebuie să se afle cu cîteva zecimi de milimetru sub nivelul suprafeţei matriţei pentru a permite alunecarea dispozitivului de umplere şi expulzarea comprimatului.

Distribuitorul (pîlnia sau papucul de alimentare) are rolul de a aduce materialul de comprimat deasupra orificiului matriţei şi de a efectua umplerea printr-o mişcare de du-te-vino.

Realizarea comprimatului la toate tipurile de maşini este făcută în trei faze succesive: umplerea matriţei cu material, comprimarea propriu-zisă şi expulzarea comprimatului obţinut.

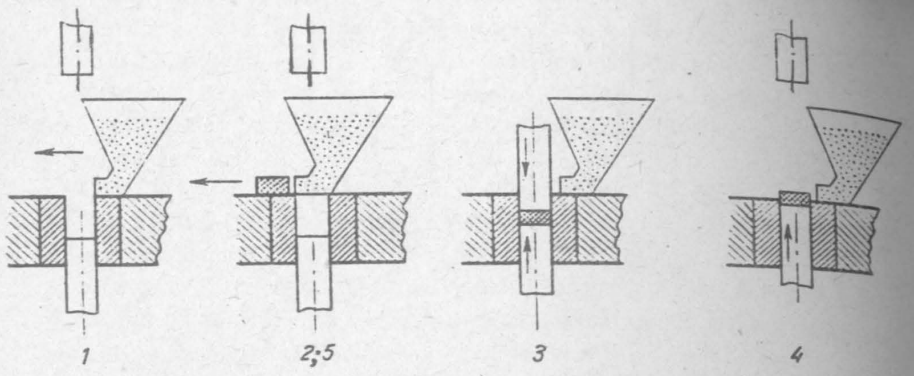


Fig. 137. Schema procesului comprimării la maşinile cu excentric: 1 — poziţia iniţială de comprimare; 2 — umplerea matriţei cu granulate; 3 — presarea granulatelor; 4 — operaţia evacuării comprimatului; 5 — operaţia de culegere a comprimatelor (se face în ansamblu cu umplerea matriţei)

La maşinile de comprimat cu excentric comprimarea este realizată în 6 timpi (fig. 137):

I – distribuitorul (1) construit dintr-un recipient în formă de pîlnie prevăzut cu o talpă, alunecă înainte şi se opreşte deasupra matriţei (2) pe care o umple cu material; în acest moment poansonul inferior (4) se găseşte în poziţia cea mai joasă a cursei sale, iar poansonul superior (3) se găseşte în poziţia cea mai de sus. Matriţa se găseşte montată în piaca matriţei (5) care, la rîndul ei, se sprijină pe un soclu. Umplerea camerei matriţei se face datorită unui şoc;

II – distribuitorul se retrage şi talpa acestuia netezeşte materialul, dînd la o parte surplusul;

III – poansonul superior acţionat de o roată cu excentric coboară şi intră în matriţă exercitînd presiunea asupra materialului pe care îl comprimă. Această mişcare se face concomitent cu retragerea pîlniei;

IV – după comprimare poansonul superior se ridică;

V – poansonul inferior ridică comprimatul pînă la suprafaţa matriţei;

VI – distribuitorul revine în poziţia iniţială şi prin mişcare de înaintare împinge comprimatul într-un jgheab de descărcare, de unde este cules într-un recipient.

Maşinile cu excentric sînt acţionate de un motor care este legat cu o curea de transmisie de arborele maşinii. Pentru a mări randamentul, matriţa este dotată cu două sau mai multe orificii (lăcaşuri de umplere). În funcţie de orificiile matriţei se lucrează cu poansoane multiple corespunzătoare (duble, triple etc.). Numărul de poansoane cu care poate lucra maşina depinde de diametrul comprimatelor. La folosirea de poansoane multiple este necesar să se lucreze cu viteză mai redusă pentru a evita aglomerarea şi ruperea comprimatelor o dată cu expulzarea. Dacă se folosesc poansoane multiple, randamentul creşte. Presiunea maşinii poate varia între 30–150 kN/m^2.

Unele maşini sînt prevăzute cu sisteme pentru lubrifierea matriţei. La aceste tipuri de maşini presiunea este exercitată concomitent de cele două poansoane pe ambele feţe ale comprimatului, tabletele rezultînd cu o structură mai uniformă. La modele perfecţionate comprimarea se face treptat, avînd mai întîi loc o precomprimare, ceea ce duce la îndepărtarea aerului înglobat în granulă.

Acţionarea presiunii şi de poansonul inferior este avantajoasă, deoarece poziţia comprimatului după presare va fi mai sus în matriţă, ceea ce scurtează drumul de evacuare, reducîndu-se frecarea şi putîndu-se diminua adaosul de lubrifiant.

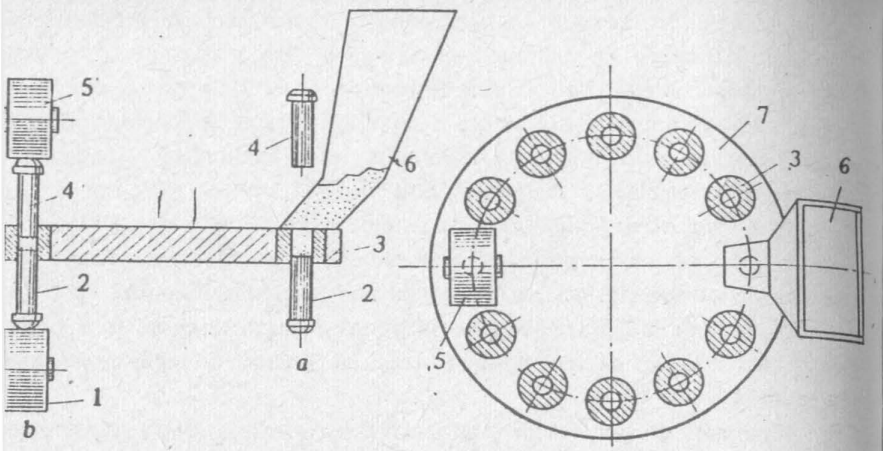
Maşinile de comprimat cu excentric sînt supuse unei solicitări vibratorii puternice şi trebuie să aibă o construcţie mecanică solidă. Poansoanele şi matriţele trebuie să fie deosebit de rezistente pentru a rezista solicitărilor. Din cauza şocului, maşinile cu excentric lucrează cu zgomot mare, în schimb straturile superioare ale comprimatului sînt mai dure.

Maşinile de comprimat cu excentric automate sînt folosite în producţia industrială mică sau medie avînd randamente moderate. Cele cu un singur poanson fabrică 1500–6000 comprimate pe oră. La ele se obţin comprimate de forme speciale, pătrate, triunghiulare, rombice sau comprimate construite din materiale abrazive.

Maşini de tip mixt. Construcţia maşinilor de tip mixt este asemănătoare cu construcţia maşinilor cu excentric cu deosebirea că pîlnia este fixă, granulatele fiind introduse în matriţă datorită unui papuc cu deschidere largă ataşat la pîlnie. Această piesă este denumită şi cioc sau sabot.

Avantajul acestor maşini este obţinerea de comprimate mai omogene şi mai exacte, deoarece pîlnia este fixă şi nu se produce stratificarea sau sfărîmarea materialului în timpul lucrului.

Maşini de comprimat rotative. La maşinile rotative pîlnia de alimentare este fixă, iar poansoanele şi matriţele sînt fixate pe un tambur rotativ, a cărui mişcare este concomitentă cu o mişcare ascendentă şi una descendentă a poansoanelor. Ambele poansoane sînt active şi exercită o presiune gradată şi lentă asupra granulatelor, ceea ce evită includerea de aer în comprimat şi



g. 138. Schema unui ciclu de comprimare la maşinile de comprimat RTM–12: I – aspect late-l; II – aspect vertical. Lămurire în text

uce la comprimate cu structură uniformă. După obţinerea comprimatelor cesta este ridicat de poansonul inferior şi împins de un braţ oblic lateral în asul de culegere.

În fig. 138 este redată schema unui ciclu de comprimare la maşina de omprimat RTM–12, iar în fig. 139 schema funcţionării maşinilor de compri-nat rotative.

Să urmărim mişcarea unei matriţe aflate sub pîlnie.

I. Poansonul inferior (2) s-a lansat în jos la nivelul stabilit. Cel superior (4) n momentul dat se află în poziţia cea mai superioară, deoarece orificiul mat-iţei (3) a revenit sub pîlnie (6) – operaţia încărcării.

II. Îndată ce matriţa (cu orificiul încărcat) a trecut pîlnia,rotindu-se con-omitent cu discul matriţelor (7), începe mişcarea concomitentă a poansoane-or superior şi inferior prin curba fixă a lor. Poansoanele nimeresc sub rolele le presiune (1, 5) şi comprimă materialul, obţinîndu-se comprimatul (presa-ea comprimatului).

III. Poansonul superior se ridică din nou şi se desprinde de comprimat. Poansonul inferior este ridicat cu ajutorul şinei de ridicare şi împinge în sus comprimatul finit care este împins de către un cuţit şi cade de pe discul mat-iţei într-un recipient de colectare prin alunecare de pe jgheab.

O astfel de mişcare concomitentă o desăvîrşesc toate dispozitivele de pre-are (matriţa şi perechea sa de poansoane). Pentru a asigura poansoanelor

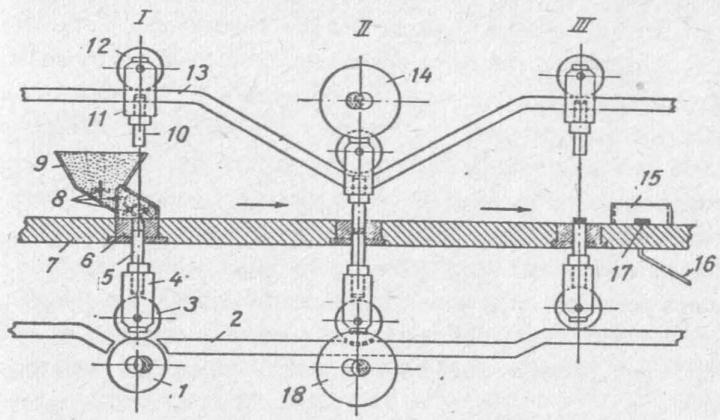


Fig. 139. Schema mişcării poansoanelor la maşina rotativă cu multe matriţe: 1, 3, 14, 18 – role (glisiere); 2 – şablonul inferior; 4 – cursorul inferior; 5 – poansonul inferior; 6 – matriţa; 7 – discul matriţelor; 8 – malaxoare; 9 – pîlnia (buncărul); 10 – poansonul superior; 11 – cursor; 12 – rolă; 13 – şablonul fix al poansoanelor superioare; 15 – cuţit pentru înlăturarea comprimatelor; 16 – colector; 17 – comprimate.

mişcarea necesară, ele sînt înzestrate cu glisiere speciale care se mişcă pe şablonul (curba) superior şi cel inferior.

În cazul maşinilor de comprimat cu două stadii de comprimare, se prevede numai jumătate de rotaţie (o semirotaţie) a discului matriţei pentru un singur proces de lucru; la cea de a doua semirotaţie are loc un alt proces de lucru în aceeaşi ordine (umplere, comprimare, expulzare).

Poansoanele nu sînt fixate pe pistoane ca la maşinile de comprimat excentrice, ci stau libere. Mişcările sînt dirijate de şine de oţel care conduc forţat poansoanele.

Absenţa şocului face ca uzura pieselor să fie mai mică. Un inconvenient îl prezintă schimbarea garniturii de poansoane şi matriţe şi punerea la punct a maşinii, operaţie greoaie care necesită cîteva ore. Maşinile de comprimat rotative au o viteză de funcţionare de 5–20 tur/min. Forţa maximă cu care acţionează aceste maşini este de 50–100 kN/m^2. Comprimatele obţinute sînt cu o structură uniformă datorită umplerii mai omogene a matriţei şi a presiunii exercitate simultan pe ambele feţe. Productivitatea depinde de numărul de poansoane folosit şi de numărul posturilor de umplere. Unele modele au o productivitate foarte ridicată, deoarece sînt construite cu 2–3 staţii de alimentare şi comprimare, cînd randamentul este practic dublat sau triplat. Maşinile de comprimat rotative se folosesc pentru producţia masivă, ele pot realiza 12 000–200 000 de comprimate pe oră.

Exploatarea maşinilor de comprimat şi a dispozitivelor de presare. Pentru a obţine comprimate corespunzătoare este necesar ca poansoanele să aibă suprafeţe perfect lucioase, ceea ce se realizează prin cromarea părţilor active terminale ale poansoanelor. Poansoanele foarte lucioase se folosesc şi pentru produsele care au tendinţa de lipire. Se practică de asemenea siliconizarea poansoanelor, iar pentru anumite cazuri speciale, folosirea unor poansoane de teflon (material plastic foarte dur) care nu permite aderarea granulatului.

Matriţele trebuie să fie perfecte, riguros cilindrice şi foarte bine lustruite. Calibrarea poansoanelor şi a matriţelor trebuie să ducă la o ajustare perfectă a dimensiunilor. Spaţiul dintre poanson şi matriţă este în mod obişnuit de 0,01 mm. Cînd ultimul este mai mare, se poate produce o aglomerare de pulberi în spaţiul liber.

Poansoanele şi matriţele sînt componentele cele mai delicate ale maşinii de comprimat. De calitatea lor şi de montarea corespunzătoare depinde buna funcţionare o maşinii.

După montarea poansoanelor şi matriţei se controlează punerea la punct a maşinii, imprimîndu-i-se o mişcare cu mîna. Se fac încercări umplîndu-se perfect matriţa şi acţionînd maşina cu volanul de mînă, după care se controlează rezistenţa comprimatului şi în funcţie de aceasta se ajustează presiunea. Se prepară un număr de comprimate acţionînd maşina manual şi se controlează greutatea şi duritatea lor, apoi se acţionează maşina mecanic şi se verifică primele comprimate obţinute. Dacă acestea corespund, operaţia de comprimare poate începe.

Cadenţa de funcţionare a maşinii este reprezentată de numărul de comprimări pe minut. Ea este un factor important de care trebuie să se ţină seama. Mărirea vitezei de lucru atrage după sine dificultăţi importante în ceea ce priveşte uniformitatea comprimatului şi uzajul maşinii.

O atenţie deosebită trebuie acordată funcţionării maşinii. Pîlnia trebuie controlată pentru ca să conţină o încărcătură potrivită de material. Se constată o modificare a proprietăţii comprimatelor dacă încărcarea pîlniei este mică. Pentru asigurarea uniformităţii produselor se recomandă controlul comprimatelor la intervale regulate de 15–30 minute în ceea ce priveşte greutatea, duritatea şi dezagregarea.

După terminarea unei şarje sau a zilei de lucru maşina se curăţă cu atenţie.

Inconveniente în procesul de comprimare. In timpul lucrului, datorită unor factori tehnici sau tehnologici, pot surveni o serie de dificultăţi care au drept consecinţă obţinerea unor comprimate necorespunzătoare sau diminuarea randamentului obişnuit.

Sursele care pot provoca astfel de inconveniente sînt de două feluri: unele depind de materialul de comprimat, iar altele sînt determinate de modul de funcţionare a maşinii. Cunoaşterea cazurilor care provoacă dificultăţi este de mare însemnătate pentru a interveni la timp spre înlăturarea lor. Pornind de la modul de manifestare a acestor dificultăţi, se examinează cauzele care le-au produs şi se iau măsuri de remediere.

Dintre cele mai importante dificultăţi de lucru se pot cita: mersul necorespunzător al maşinii, aderarea materialului de comprimat de poansoane, desfacerea comprimatului în straturi, rezistenţa insuficientă a comprimatului, dezagregarea necorespunzătoare, variaţii în greutate.

Împiedicarea funcţionării libere a poansonului duce la înţepenirea maşinii care se numeşte gripare. Griparea maşinii poate să ducă la deteriorarea mecanismelor ei. Este inconvenientul care poate avea urmări din cele mai grave şi de aceea, cînd apar zgomote neobişnuite, maşina se deconectează.

Înţepenirea maşinii poate surveni din cauze mecanice sau datorită unui granulat necorespunzător.

Aderarea materialului de suprafeţele de presare ale poansonului superior duce la obţinerea unor comprimate cu suprafaţa rugoasă sau face chiar imposibilă operaţia de comprimare. Este posibilă apariţia simultană a aderării de matriţă şi de suprafaţa de presare a poansonului. Cînd aderarea se observă numai pe suprafaţa de presare a poansonului şi nu pe peretele matriţei, defecţiunea se datoreşte de obicei granulatului.

O umiditate accentuată a materialului provoacă totdeauna lipirea.

O altă cauză a lipirii materialului este coeziunea prea mică a materialului.

O sursă de dificultăţi este efectul de lubrifiere insuficient care se explică prin folosirea unei cantităţi prea mici de lubrifiant sau prin folosirea unui lubrifiant neadecvat.

Variaţiile de greutate depind de granulat şi pot fi generate de următoarele cauze: mărimea neuniformă a granulatelor, umiditatea ridicată, proporţia prea mică de agent de reglare a curgerii.

18.10. INFORMAŢII GENERALE DESPRE NOMENCLATURA MODERNĂ A DIFERITELOR COMPRIMATE ŞI PARTICULARITĂŢILE TEHNOLOGIEI UNOR GRUPE APARTE

In prezent industria livrează o cantitate numeroasă de prescripţii de comprimate. De exemplu, FS X propune o listă mai mare de 150 de numiri de comprimate produse numai dintr-o substanţă activă. Numărul comprimatelor compuse din două, trei şi mai multe substanţe active este şi mai mare.

FS XI include 163 monografii particulare pentru comprimate, celelalte sînt reglementate de altă documentaţie tehnică de normare.

Toate prescripţiile comprimatelor, în primul rînd, pot fi împărţite în două grupe principale: 1) substanţe comprimate direct; 2) substanţe comprimate după granulare.

Substanţele comprimate direct. Densitatea relativă a substanţelor medicamentoase, comprimate fără granularea preliminară, este relativ mică. Cum s-a menţionat, condiţia principală pentru comprimarea directă este prezenţa la pulberea substanţei medicamentoase sau a complexului substanţelor medicamentoase a unor caracteristici tehnologice optime (date cristalografice, curgere, comprimare etc.).

Astfel de caracteristici posedă natriul şi kaliul bromid, natriul şi kaliul clorid, kaliul iodid, acidul acetilsalicilic, bromcamforul, hexametilentetramina, Na–PASK–ul şi altele.

Preparatele sus-menţionate în dozele prescrise de FS XI se comprimă direct, fără adjuvanţi. Este suficient ca produsele iniţiale să fie uscate şi cernute pentru înlăturarea impurităţilor.

Pentru stabilizarea kaliului iodid se adaugă 1% kaliu carbonat. Pentru presarea directă a bromcamforului, hexametilentetraminei şi Na–PASK-ului se cere adăugarea dezagreganţilor şi a lubrifianţilor.

Dacă în calitate de diluanţi se folosesc substanţe uşor comprimate ca atare, atunci comprimarea directă o permit unele substanţe toxice şi cu acţiune puternică. Aşa, de exemplu, se presează comprimatele de pantocidă (0,0082/0,12*) şi furacilină (0,02/0,8), unde în calitate de diluant se foloseşte natriul clorid. Această metodă de comprimare directă se foloseşte la substanţele medicamentoase în doze mici, bunăoară, rezerpina (0,0001 g), care mai înainte se granula împreună cu diluantul şi gelul de amidon. Pentru alcaloizi un diluant apt este amestecul de glucoză şi amidon, presaţi cu lubrifiantul calciu stearat.

Direct poate fi comprimat şi dimedrolul (0,05/0,1), folosind amestecul de zahăr de sfeclă, amidon şi talc cu acid stearic, precum şi cafeina şi benzoatul de natriu (0,1/0,2) adăugînd conform prescripţiei o cantitate relativ mică de amestec de lactoză, talc şi calciu stearat. Astfel comprimatele se obţin cu o masă mai mică decît după granulare.

---

* Aici şi mai departe prima cifră indică masa substanţei după prescripţie, a doua — masa comprimatului cu substanţe auxiliare.

Metoda comprimării directe a început să se folosească şi pentru comprimarea amestecurilor compuse. Bunăoară, astfel se comprimă amestecul de amidopirină şi analgină (0,25+0,25/0,6), adăugînd o cantitate neînsemnată de amestec de amidon, zahăr, natriu clorid, magneziu carbonat, talc şi acid stearic. Comprimatele nu se dextrinizează în tot termenul valabil.

Caracterele granulometrice ale materialului de comprimat exercită o influenţă apreciabilă asupra posibilităţii de comprimare directă a pulberilor substanţelor active.

Tendinţa materialului de a se deforma şi de a se rupe, dînd naştere la noi suprafeţe de contact, este un factor major.

În unele cazuri, cînd pulberea de substanţă activă nu se pretează pentru a fi supusă comprimării ca atare, este utilă asocierea unui aglutinant solid, care acţionează tocmai prin formarea unor noi suprafeţe datorită comprimării. Obţinerea unor comprimate corespunzătoare depinde în acest caz de unele proprietăţi ale substanţelor respective cum ar fi sistemul de cristalizare, dimensiunea particulelor şi densitatea. În general, substanţele care cristalizează în sistemul cubic se pretează mai bine la comprimarea directă. La fel cristalele de formă paralelipipedică sau cele care conţin feţe plane sînt mai uşor de comprimat decît particulele de formă apropiată de cea sferică. Apa de cristalizare din moleculă favorizează adezivitatea dintre particule acţionînd ca un fel de liant. Apa de cristalizare sau de incluziune favorizează repartiţia forţelor de presiune exercitată asupra masei de pulbere care se comprimă. De aceea este contraindicată uscarea substanţelor cu apă de cristalizare, cînd se foloseşte comprimarea directă. Densitatea aparentă a materialului, care depinde de caracterele granulometrice, constituie un factor care poate indica asupra comportării substanţelor la comprimare. În special contează neregularităţile suprafeţelor particulelor care determină o densitate aparentă mai mică. În majoritatea cazurilor, pulberile cu densitate aparentă mare sînt dificile de comprimat. În cazul natriului clorid o densitate aparentă peste 1 este nefavorabilă pentru aplicarea comprimării directe.

Un rol important îl are structura materialului de comprimat. Substanţele cu caractere plastice sînt deformate ireversibil prin presare. Această deformare plastică, care este utilă, dacă se presează la presiuni relativ mici, determină creşterea suprafeţelor şi favorizează comprimarea.

Pentru realizarea forţei de adeziune la pulberile negranulate este necesară o anumită presiune mai mică sau mai mare, în dependenţă de caracteristicile substanţei. În plus, substanţele de comprimat trebuie să aibă particule de o anumită mărime (0,5–1,5 mm). Particulele prea fine se comprimă mult

mai greu, deoarece din cauza aerului absorbit este necesară o forţă prea mare pe care maşinile de comprimat nu o pot dezvolta. O altă dificultate este curgerea dificilă a materialului şi umplerea neuniformă a matriţei.

În afară de preparatele descrise mai sus, o altă serie de substanţe, care pot fi presate direct, sînt acidul acetilsalicilic, antipirina, amidopirina, diuretina etc. La aceste preparate se adaugă în prealabil anumite cantităţi de substanţe auxiliare.

Cercetarea şi punerea la punct a unor substanţe inerte, care se comprimă fără dificultăţi, a permis extinderea comprimării directe. Aceste substanţe sînt: lactoza anhidră, calciul fosfat, sorbitolul, manitolul şi celuloza microcristalină.

Substanţe comprimate după granulare. Majoritatea substanţelor medicamentoase se comprimă după granularea umedă. În dependenţă de lichidul aglutinant, comprimatele se clasifică în grupe, ce se deosebesc prin particularităţile tehnologice.

Umectarea cu apă. Se foloseşte la substanţele hidrofile, care se umectează moderat, granulează, granulatele se usucă pînă la optim, se trec prin site şi se comprimă, pudrînd amestecul cu amidon, talc şi calciu stearat. Astfel se obţin, bunăoară, comprimatele de glucoză (0,5/0,6; 1,0/1,2) şi calciu gluconat (0,5/0,53). Alte substanţe cer asocieri de substanţe auxiliare diferite. De exemplu, cu ajutorul diluanţilor hidrofili se comprimă morfina hidroclorică (0,01/0,3), unde se adaugă 0,25 zahăr. Masa obţinută se umectează moderat şi se granulează. Granulatul se pudrează cu lubrifianţi în cantităţi optime.

Umectarea cu etanol. Umectînd cu etanol de 90%, are loc granularea fitinei (0,25/0,275). La comprimatele ce conţin extract de beladonă şi natriu hidrocarbonat (0,015 + 0,25/0,28) sau hexametilentetramină (0,015 + 0,25/0,32) lichidul aglutinant este extractul diluat cu un amestec din părţi echivalente de etanol şi apă.

În comprimatele de pentalgină (analgină 0,3 g, amidopirină 0,3 g, cofeină şi natriu benzoat 0,05 g, codeină 0,015 g şi fenobarbital 0,01 g) toţi componenţii, în afară de codeină, se amestecă riguros cu amidon şi talc. Apoi la amestecul obţinut se adaugă codeină în soluţia alcoolică. Amestecul umectat se usucă la 35–40°C, se granulează, se pudrează cu calciu stearat şi se presează. Comprimatele de aeronă (scopolamină camforată 0,0001 + hiosciamină camforată 0,0004 + zahăr 0,08/0,1) se prepară cu diluanţi. Pentru aceasta 0,04 părţi de scopolamină camforată şi 0,16 părţi de hiosciamină camforată se dizolvă în 4 părţi de etanol. Cu soluţia alcaloizilor se umectează 33 părţi de zahăr şi

se granulează. Granulatul se usucă la 40–50°C, se adaugă 4 părţi de amidon, 3 părţi de talc şi se comprimă.

Cu diluanţi se comprimă de asemenea substituenţii sintetici ai hormonilor. Bunăoară, comprimatele de metiltestosteronă (0,005/0,1) se triturează cu amestecul de zahăr lactic şi de sfeclă. Amestecul se granulează cu etanol de 30%. Granulatele uscate se pudrează cu acid stearic 1%.

Pentru prepararea comprimatelor de sublimat coroziv (0,5/1,0; 1,0/2,0) se amestecă mercurul diclorid cu o cantitate echivalentă de natriu clorid, după ce amestecul se umectează cu soluţia alcoolică de eozină 1%.

Umectarea cu gel de amidon. Majoritatea comprimatelor se obţin prin intermediul gelului de amidon. Fără diluanţi se prepară, bunăoară, comprimate de amidopirină (0,25/0,3). Amidopirina şi amidonul uscat se amestecă şi se umectează cu mucilagiu de amidon de 5%. Masa se usucă la temperatura 50°C timp de 10–12 ore. Se granulează, se pudrează cu amidon, talc şi acid stearic, apoi se comprimă.

Comprimate de cărbune activat (0,25/0,3; 0,5/0,6): cărbunele activat se amestecă cu 12 părţi amidon şi 5 părţi zahăr, după ce se umectează cu mucilagiu de amidon şi se granulează. Adăugarea la granulate a amidonului şi a zahărului sporeşte rezistenţa şi înlesneşte dezagregarea comprimatelor. *Comprimate de chinină hidroclorică* (0,25/0,3; 0,5/0,6): chinina se usucă la 50°C, se mărunţeşte, se amestecă cu amidon luat în cantitate echivalentă pierderii umidităţii la uscare, după ce se umectează cu mucilagiu de amidon, se usucă la 60°C, se trec prin granulator, se pudrează cu amestec de amidon, talc, calciu stearat şi se comprimă. *Comprimatele de streptocidă* (0,3/0,33; 0,5/0,55) se prepară analogic, însă pudrarea se face cu amestec de amidon şi talc.

Cu diluanţi se comprimă toate substanţele sau asocierile lor prescrise în doze mici. Bunăoară, în comprimatele de dimedrol (0,05/0,15; 0,1/0,2) în calitate de diluant serveşte zahărul lactic în amestec cu amidonul bine uscat (umiditate 2%). După umectarea cu mucilagiu de amidon se granulează şi în procesul comprimării se pudrează cu amestec de amidon, talc şi calciu stearat.

Umectarea cu sirop şi gel. Cu scopul măririi forţelor aglutinante într-un şir de prescripţii gelul de amidon se asociază cu sirop de zahăr. Aceasta se cere, bunăoară, la prepararea comprimatelor de natriu hidrocarbonat (0,3/0,36; 0,5/0,6).

Granularea natriului salicilat (0,25/0,36) se face de două ori. Mai întîi se umectează cu etanol de 96%, apoi granulatul uscat se umectează cu sirop de zahăr şi mucilagiu de amidon.

Umectarea cu soluţie de gelatină. Se foloseşte pentru aglutinarea maselor greu liante aşa, bunăoară, ca sulfadimezina (0,25/0,3; 0,5/0,6). Sulfadimezina

se comprimă mai greu decît toate celelalte sulfanilamide. Preparatul se amestecă cu amidonul bine uscat (umiditate 3%) şi se umectează cu soluţie de gelatină 2,5%. Pentru pudrarea granulatului se foloseşte amestecul de amidon, acid stearic, calciu stearat şi talc.

Cu gelatină se comprimă hexamidina (0,125/0,2; 0,25/0,4), oxafenamidina (0,25/0,3; 0,5/0,6) şi multe alte preparate.

Comprimate de uz special. *Comprimate orale.* În afara comprimatelor obişnuite administrate peroral, se folosesc şi alte tipuri de comprimate cu administrare diferită: vaginale, efervescente etc.

Comprimatele orale sînt administrate astfel încît să se dezagregheze sau să se dizolve în contact cu mucoasa bucală. Denumirea de comprimate orale le deosebeşte de comprimatele perorale care se administrează prin înghiţiri şi pun în libertate substanţele active în stomac sau intestin. Comprimatele care cedează substanţa la nivelul mucoaselor bucale sînt: bucale sau pentru supt şi de mestecat.

Comprimatele bucale sînt destinate să se dizolve lent în gură în contact cu secreţia salivară. Substanţele medicamentoase conţinute au în general o acţiune locală, dar pot determina şi o acţiune generală. De obicei, comprimatele bucale dezvoltă o acţiune locală în gură şi la nivelul căilor respiratorii superioare.

Afecţiunile sau infecţiile locale pot fi tratate cu astfel de comprimate care conţin antiseptice, dezinfectanţi, antibiotice, anestezice locale, vitamine, emoliente, antiinflamatoare etc. Acţiunea generală a substanţelor active din atare comprimate este posibilă dacă medicamentele pătrund în sistemul de irigare sanguină al mucoasei bucale unde ajung în circulaţia generală.

Comprimatele bucale trebuie să aibă o formă adecvată, un gust plăcut şi să lase o senzaţie agreabilă în gură. Sînt plate, subţiri, formă care asigură o suprafaţă de contact mărită pe mucoasa bucală. Se preferă de asemenea comprimatele cu margini rotunjite pentru a nu provoca iritaţii, trebuie să aibă un gust plăcut, de aceea conţin îndulcitori şi aromatizanţi.

În calitate de diluant se foloseşte cel mai des zahărul, alături de manitol, sorbitol, lactoză. Zahărul duce la comprimate care se dezagregă greu, deoarece este o substanţă uşor solubilă. În jurul comprimatului se formează o soluţie concentrată, care opreşte pătrunderea apei în interior. În plus, zahărul determină creşterea vîscozităţii salivei, ceea ce permite o cedare treptată a substanţelor medicamentoase.

Pentru a asigura o dizolvare cît mai lentă se folosesc aglutinanţi energici cum ar fi guma arabică, tragacantă, gelatina sau metilceluloza şi nu se adaugă dezagreganţi.

Ca lubrifianţi se folosesc ceara, parafina, grăsimi care se adaugă sub formă de soluţii eterice peste materialul granulat. Acestea, avînd proprietăţi lipofile, duc de asemenea la o desfacere lentă.

La comprimare se foloseşte o presiune mare. Comprimatele bucale se sug fără a fi mestecate sau sfărîmate. Se recomandă de asemenea să nu se înghită saliva, deoarece rolul lor este să activeze local.

Comprimate sublinguale. Puse în contact cu mucoasa sublinguală, acest tip de comprimate cedează medicamentul reţelei capilare existente, de unde trece direct în circuitul general fără să mai sufere acţiunea sucului gastric sau a sucurilor intestinale, sau o eventuală degradare hepatică, aşa cum se întîmplă în cazul unei administrări perorale.

Comprimatele sublinguale introduse sub limbă sau între obraz şi gingii, trebuie să se dizolve încet, pentru a putea da o absorbţie gradată a medicamentului. În general se consideră că un comprimat sublingual corespunzător trebuie să se dezagrege într-un interval de timp cuprins între 20–60 min. Există şi excepţii cum este cazul comprimatelor cu nitroglicerină care trebuie să se dizolve cît mai rapid.

Comprimatele sublinguale au formă lenticulară sau plată şi suprafaţa netedă.

Ca substanţe auxiliare, la prepararea acestor comprimate, se folosesc, în general, aceleaşi substanţe ca şi în cazul comprimatelor de supt. Timpul de dezagregare variază în dependenţă de substanţa activă.

Comprimate de mestecat. Acest tip de comprimate a fost preconizat pentru administrarea unor medicamente antiacide cum ar fi, de exemplu, gastrofarmul. Prin mestecare începe umectarea compuşilor de aluminiu şi magneziu folosiţi de obicei în aceste comprimate şi se facilitează dezagregarea. Trecerea sub formă de suspensie antiacidă prin mucoasa esofagului şi apoi în stomac calmează mai rapid arsurile sau durerile. Alte comprimate de mestecat au fost introduse pentru a uşura administrarea unor medicamente copiilor sau persoanelor care manifestă dificultăţi de înghiţire. În plus, comprimatele de mestecat pot fi mai mari decît comprimatele perorale.

Folosirea pe larg a comprimatelor de mestecat a început după introducerea manitolului ca diluant. Manitolul este dulce, dă o senzaţie plăcută de răcorire datorită căldurii negative de dizolvare şi nu produce senzaţia "nisipoasă" comună altor îndulcitori. Manitolul poate fi înlocuit parţial sau total cu lactoză, sorbitol, glucoză, deoarece el este mai costisitor. În afară de îndulcitori, se adaugă şi aromatizanţi. Ca lianţi se adaugă substanţe cu capacitate de aglutinare moderată pentru a nu se ajunge la comprimate prea tari. În general nu se încorporează aglutinanţi, comprimatele fiind sfărîmate cu dinţii.

Comprimate vaginale. Comprimatele vaginale sînt destinate a fi introduse în vagin, în scopul tratării unor afecţiuni ginecologice. Se utilizează şi denumirea de comprimate ginecologice care se referă atît la comprimatele vaginale propriu-zise, cît şi la comprimatele care se dizolvă în apă pentru a obţine lichide folosite ca spălături vaginale.

Comprimatele ginecologice au avantaje, deoarece sînt preparate stabile care cedează uşor medicamentele încorporate şi au o administrare convenabilă.

Vaginul este supus la diferite infecţii cu gonococi, streptococi, colibacili şi în special cu *Trichomonas vaginalis*. De asemenea, vaginul poate fi sediul diverselor micoze, *Candida albicans* fiind microorganismul cel mai important în etiologia vulvovaginitelor de origine micotică.

Comprimatele vaginale sînt întrebuinţate într-un scop terapeutic local. Ele trebuie să se dizolve într-un volum foarte mic de lichid şi să difuzeze, să pătrundă şi să umecteze toate vilozităţile mucoasei vaginale.

Pot fi administrate sub formă de comprimate vaginale toate medicamentele care au acţiune locală şi combat diferite maladii. Principalele substanţe sînt: antiseptice, antitricomonazice, antimicotice, contraceptive.

Pe această cale se pot administra şi medicamente care, pe lîngă acţiunea locală, se absorb în circuitul sanguin, evitînd bariera hepatică cum sînt produsele hormonale (progesterona, foliculina, testosterona, vitaminele) care au rol important în combaterea afecţiunilor ginecologice. Se recomandă ca administrarea medicamentelor să se facă concomitent cu acidularea mediului vaginal cu ajutorul acizilor lactic, tartric, boric, alginic la care se asociază eventual şi estrogene. Comprimatele ginecologice pot fi de forme variate, cilindri plaţi sau uşor bombaţi cu grosimea variabilă, deseori sînt alungite, rotunjite la extremităţi, efilate la una din extremităţi sau la ambele, uneori cu extremitatea concavă şi alta convexă. Se impune ca forma acestor comprimate să fie deosebită de cea a comprimatelor obişnuite. Aceste comprimate au feţele rotunjite fără muchii pentru a nu produce iritaţii sau leziuni ale mucoasei.

În dependenţă de modul de desfacere comprimatele se pot clasifica în cele cu dezagregare obişnuită, cu dezagregare datorită efervescenţei sau care se desfac cu producere de spumă.

Tehnica de preparare a comprimatelor ginecologice variază după cum produsele sînt comprimate obişnuite, normale, efervescente sau spumogene.

Lactoza care se adaugă ca diluant se transformă în acid lactic, ceea ce opreşte dezvoltarea micozelor vaginale. Alături de lactoză se pot cita ca diluanţi: zaharoza, glucoza şi galactoza.

Aglutinanţii şi lubrifianţii sînt în general aceiaşi care se folosesc la comprimatele obişnuite.

Pentru micşorarea pH-ului comprimatelor se adaugă acizii: adipic, succinic, glicolic, glicerofosforic, citric, ascorbic, glutamic, sorbic, tartric, boric.

Comprimatele efervescente sînt preferate uneori celorlalte obişnuite, căci ele se dezagregă mai repede şi mai sigur. Efervescenţa acestor comprimate poate fi amplificată prin adăugarea de magneziu peroxid care degajă oxigen în prezenţa acizilor ce se află în comprimat, cît şi în contact cu aciditatea mucoasei vaginale.

Comprimatele spumogene produc o spumă abundentă în prezenţa unor mici cantităţi de lichid. Aceasta se obţine prin adăugarea de agenţi tensioactivi. Formarea de spumă este indispensabilă în special în cazul comprimatelor anticoncepţionale, cînd se asigură penetrarea rapidă a ingredientelor în toate vilozităţile vaginului.

Cel mai bun agent spumogen este natriul laurilsulfat care prezintă alături de calităţile sale de detergent şi proprietăţi antiseptice specifice.

Comprimate efervescente. Comprimatele efervescente au evoluat, pornind de la pulberi din care se prepară limonade efervescente, cunoscînd în ultimii ani o răspîndire din ce în ce mai mare. O serie de medicamente se administrează curent în acest mod: acidul acetilsalicilic, vitamina C, polivitaminele, calciul gluconat etc.

Comprimatele efervescente conţin carbonaţi alcalini sau alcalino-teroşi şi acizi organici ca acizii citric şi tartric, care în contact cu apa reacţionează cu degajare de carbon dioxid, ce provoacă desfacerea, împrăştierea şi deseori dizolvarea particulelor care constituie comprimatul.

Comprimatele efervescente trebuie să dea o soluţie clară, din acest motiv este necesar să se utilizeze numai substanţe complet solubile.

Efervescenţa poate fi utilă în cazul comprimatelor din diferite motive:

– pentru a ajuta dezagregarea unor anumite comprimate care fără dezvoltarea gazului (carbonului dioxid sau oxigenului) ar reclama un timp deosebit de lung pentru dezagregare (în cazul comprimatelor ce se administrează per os);

– pentru a masca gustul neplăcut (în cazul comprimatelor care se dizolvă în prealabil în apă şi care sînt destinate uzului intern);

– pentru a obţine în timp scurt o soluţie sau o dispersie în apă a medicamentului în aşa fel, încît acesta să poată avea o acţiune terapeutică rapidă după administrare;

– pentru a produce spumă, care are rolul să vehiculeze substanţa activă.

Mai rar se obţine efervescenţa prin includerea în comprimate a magneziului peroxid care elimină oxigenul în prezenţa acidului clorhidric conţinut în sucul gastric. Magneziul peroxid se utilizează foarte rar, atît pentru eficacitatea sa mai redusă, cît şi pentru faptul că nu este complet inert din punct de vedere fiziologic.

În general, se utilizează natriul bicarbonat şi acidul tartric, care corespund foarte bine scopului cerut şi au un preţ scăzut.

Se pot utiliza şi alţi carbonaţi (de natriu, de calciu, de magneziu etc.) sau alţi acizi (citric, alginic, fumaric).

Pentru ameliorarea gustului se adaugă edulcoranţi şi aromatizanţi.

Prepararea comprimatelor efervescente. Problema principală care se pune la prepararea comprimatelor efervescente este evitarea umidităţii în tot cursul procesului tehnologic şi al conservării. Astfel apa de cristalizare conţinută în unele comprimate, apa adăugată pentru granulare, apa absorbită după uscare sau chiar umiditatea atmosferică provoacă modificări rapide ca urmare a declanşării reacţiei dintre componentele acide şi natriul bicarbonat cu degajare de carbon dioxid.

Substanţele active se usucă fiecare separat prin încălzirea la etuvă cu ventilaţie la temperatura pe care o suportă, un anumit timp. Pentru substanţe termolabile uscarea se va face la etuve sub vid la circa 40°C. Amestecul efervescent trebuie să fie granulat, deoarece numai astfel va avea o curgere liberă, pentru umplerea cavităţii matriţei maşinii de comprimat. Se poate aplica granularea uscată sau granularea umedă. Granularea pe cale uscată (prin brichetare) este dificil de realizat, deoarece manipulările fac ca substanţele să se umecteze. Aplicarea acestui procedeu cere condiţii de lucru foarte riguroase, utilaje şi amenajări care sînt costisitoare.

Granularea pe cale umedă poate fi făcută în două moduri: granularea amestecului în totalitate şi granularea separată a substanţelor cu caracter acid de o parte şi cele cu caracter bazic de altă parte.

Se recomandă granularea amestecului componentelor (substanţe active şi substanţe auxiliare în afară de lubrifianţi şi aromatizanţi) cu alcool concentrat.

Metoda dublei granulări. Acest procedeu constă în prepararea de granule de carbonaţi sau bicarbonaţi alcalini prin umectarea amestecului cu o soluţie de agent liant, zahăr, gumă arabică, gelatină sau lactoză, apoi trecerea prin sită a amestecului umed pentru a obţine granulatele. O granulare separată se face în mod asemănător în cazul amestecului de substanţe cu caracter acid. Ingredientele active sau aromatizante sînt încorporate fie în granulatele acide, fie în cele alcaline, după caracteristicile proprii.

Astfel se obţin două granulate care se amestecă în proporţii corespunzătoare.

În timpul lucrului trebuie să se evite contactul cu aerul înconjurător. Este indicat ca operaţiile să se execute în spaţii cu grad higrometric redus. Umiditatea tolerantă este de 25–28%, dar uneori este obligatoriu să se lucreze în umiditate şi mai redusă de 12–15%.

Astfel de condiţii necesită încăperi riguros etanşe, un echipament pentru absorbţia umidităţii şi condiţionarea aerului.

Se folosesc şi metode speciale cum sînt fuziunea la cald sau granularea prin injectare de vapori de apă.

Comprimarea se face în atmosferă controlată cu o umiditate relativă de circa 25%. Încălzirea uşoară a granulatului cu un curent de aer cald uscat, folosirea de poansoane cromate sau teflon facilitează operaţia.

Comprimatele efervescente trebuie să fie condiţionate în tuburi de aluminiu sau de material plastic, ale căror pereţi sînt impermeabili pentru aer. Aceste tuburi se închid etanş cu dopuri prevăzute eventual cu capsule deshidratante care conţin silicagel.

18.11. ACOPERIREA COMPRIMATELOR

Deseori comprimatele se acoperă cu diferite învelişuri. Acoperirea comprimatelor urmăreşte scopurile: 1) apărarea conţinutului comprimatelor de acţiunea factorilor nefavorabili exteriori; 2) ameliorarea gustului (îmbunătăţirea gustului substanţelor medicamentoase); 3) înzestrarea lor cu un aspect frumos; 4) localizarea acţiunii substanţelor medicamentoase (în intestine, comprimate enterosolubile). Toate învelişurile, cu care se acoperă comprimatele, pot fi divizate în trei grupe principale: drajefiate, cu pelicule, prin comprimare.

18.11.1. Drajefierea

Cea mai veche şi mai răspîndită metodă de acoperire este drajefierea cu zahăr. Procedeele de bază pentru acoperirea nucleelor sînt: acoperirea în turbină, acoperirea prin imersare, acoperirea prin suspendare în aer şi acoperirea prin comprimare.

Acoperirea cu zahăr sau drajefierea propriu-zisă este o metodă convenţională aplicată pe scară largă în industrie. Produsele obţinute sînt denumite

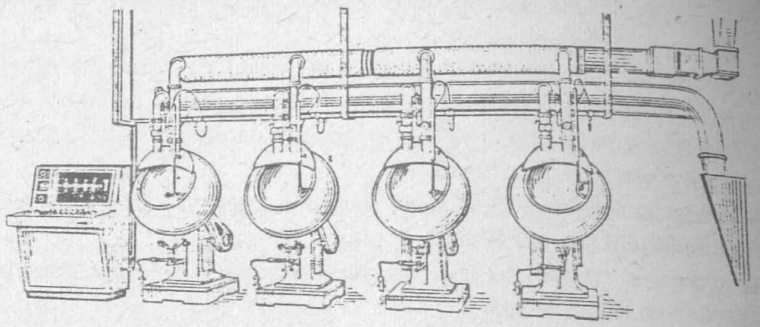


Fig. 140. Aspectul general al instalaţiei de drajefiere

drajeuri. Drajeurile sînt forme medicamentoase alcătuite dintr-un nucleu presat care conţine diferite substanţe medicamentoase, acoperit cu un strat înconjurător care formează un înveliş compact şi uniform. Sînt preparate de uz intern administrate prin înghiţire.

Drajeurile reprezintă o formă medicamentoasă des folosită, deoarece oferă avantaje importante. Mirosul şi gustul unor medicamente este mascat, iar substanţele active sînt protejate de acţiunea agenţilor externi: umiditate, aer, lumină. Aceste preparate au un aspect plăcut şi o administrare mai uşoară, datorită formei lenticulare cu margini rotunjite şi suprafeţe netede. Forma şi structura drajeurilor determină rezistenţa mai bună la diferite solicitări mecanice. In sfîrşit, se diferenţiază uşor, deoarece se pot colora. Uneori în straturile de acoperire sînt incluse diferite substanţe care formează un înveliş gastrorezistent. De asemenea, prin procedee speciale se pot obţine drajeuri cu mai multe straturi la care cedarea substanţelor active se face treptat.

Drajefierea propriu-zisă constă în acoperirea unor nuclee obţinute prin comprimare cu un strat constituit în principal de zahăr. Peste nucleu se aplică treptat o soluţie de zahăr (sirop de acoperire) care conţine o serie de substanţe ce favorizează aderarea straturilor, coloranţi etc. Aceste substanţe se pot adăuga şi sub formă de pulbere (pulberi de acoperire) alternativ cu soluţia de acoperire. Operaţia are loc în instalaţii în care temperatura, umiditatea şi praful sînt controlate automat (fig. 140).

Nucleele sînt introduse în cazane denumite şi turbine sau tobe de drajefiere. Cazanul de drajefiere este rotativ şi prevăzut cu sisteme de încălzire şi ventilaţie. Nucleele se rotesc în interiorul cazanului şi se acoperă treptat pînă

cînd ajung la grosimea cerută. In acest timp se produce şi uscarea realizată prin diferite procedee. Operaţia de drajefiere este destul de delicată şi durează un timp apreciabil.

Turbina de drajefiere este construită din cupru cositorit sau din fier galvanizat. Cuprul permite o bună transmitere a energiei calorice, este ieftin, dar are dezavantajul că poate reacţiona cu diverse substanţe organice. Mai avantajos este oţelul inoxidabil, care are o mai mare inerţie chimică şi permite să se obţină coroane de formă regulată solide şi rezistente.

Forma cazanelor este elipsoidală (mandarină). In S.U.A. se folosesc cazane de formă mai alungită (lalea). O importanţă deosebită prezintă dimensiunile cazanului. Diametrul de la 0,7–1,5 m. Turbinele de drajefiere sînt fixate pe un ax înclinat. Inclinarea este cuprinsă între 15–50°, dar poate varia şi în afara acestor limite.

Cazanul de drajefiere se roteşte cu anumită viteză care este de circa 30 rotaţii pe minut.

Cazanele moderne au dispozitive ce permit reglarea vitezei în timpul funcţionării. Viteza de rotaţie poate fi micşorată sau mărită, în dependenţă de mărimea sîmburilor sau de fazele de lucru. Pentru sîmburi de dimensiuni mici viteza se reduce. In timpul fazelor de uscare viteza de rotaţie este mai mică, iar în timpul lustruirii viteza este mai mare. Încălzirea cazanelor se face direct prin suflarea aerului cald (60–70°) în interiorul cazanului sau pe alte căi.

Suflarea aerului cald în timpul rotaţiei măreşte viteza de evaporare a apei sau a solvenţilor din soluţiile de acoperire. Datorită circulaţiei aerului cald şi uscat, se îndepărtează aerul încărcat cu umiditate de la suprafaţa comprimatelor. Cînd se lucrează cu solvenţi volatili, se recomandă introducerea de aer ceva mai rece pentru a nu produce o uscare rapidă. Pentru a activa ventilaţia sînt prevăzute dispozitive de aspirare a aerului, care au rolul de a absorbi aerul umed şi de a aspira pulberea care se formează înăuntrul bazinului datorită frecării sîmburilor. Viteza de absorbţie a aerului trebuie să fie mai mare decît a insuflării lui. Tuburile de aspirare au partea terminală lărgită, ceea ce măreşte suprafaţa de acţiune.

Incărcarea cazanului trebuie făcută optim. O cantitate prea mică de sîmburi face ca frecarea să fie redusă cînd nu se obţin învelişuri uniforme. Umplerea aproape completă a cazanelor poate duce la deformarea şi sfărîmarea unor sîmburi, datorită greutăţii excesive a masei, sau la revărsarea materialului. Prin rotirea cazanului pe plan înclinat masa de sîmburi este mişcată pînă la punctul maxim, după care întreaga cantitate se răstoarnă şi cade, operaţia

repetîndu-se încontinuu. Soluţiile de acoperire se găsesc în bacuri prevăzute cu manta prin care circulă aer cald. Ele sînt unite cu cazanele de drajefiere prin ţevi speciale. Acoperirea sîmburilor în procesul de drajefiere, obişnuit, se face în mai multe faze de lucru: acoperirea sau predrajefierea, stratificarea sau drajefierea propriu-zisă, colorarea, uniformizarea şi lustruirea.

Acoperirea sau predrajefierea. Primele 2–3 straturi se lipesc pe sîmburi cu amestec de mucilagiu de gumă arabică şi sirop de zahăr (1 + 1 părţi), rotind încontinuu cazanul, apoi sîmburii se presară cu talc. După verificarea calităţii membranei continuă acoperirea treptată cu sirop şi pulbere de zahăr, cazanul fiind rece, insuflîndu-se aer rece. În mod obişnuit acoperirea sîmburilor se face cu 4–8 straturi pînă cînd nucleele sînt bine acoperite, mai ales marginile. Comprimatele care conţin substanţe higroscopice se tratează mai întîi cu o soluţie hidrofobă care conţine, de exemplu, acetoftalat de celuloză, şerlac, zeină.

Stratificarea. Este faza de lucru următoare care constă în aplicarea unui strat compact de zahăr rezistent care formează "corpul drajeului". În această fază se produce îngroşarea şi se ajunge la rotunjirea conturului comprimatului. În acest scop se adaugă un sirop concentrat de zahăr care conţine eventual şi metilceluloză în care se poate găsi sub formă de suspensie calciu carbonat, talc, aerosil, amidon.

Sîmburii conspergaţi, uscaţi şi calzi (după faza de acoperire) se introduc în turbina de drajefiere încălzită, care se roteşte cu viteză mare, şi se adaugă siropul, în fir subţire, în mai multe etape.

Uscarea se face treptat.

După ce se realizează o umezire uniformă, sîmburii încep să se lipească, se presară pulbere pentru ca rostogolirea să se facă liber. După conspergare se lasă cazanul să se rotească cu viteză medie. Excesul de pulbere se îndepărtează prin aspirare. Operaţia se repetă de 20–40 de ori. Ultimele straturi se realizează prin aplicarea de sirop sau suspensie fără conspergare, pentru a se obţine o suprafaţă mai netedă. La sfîrşit nucleele se usucă bine timp de cîteva ore la 40–50°. La sfîrşitul acestei operaţii sîmburii sînt acoperiţi cu un strat gros, greutatea lor apropiindu-se de cea finală încă neuniformă.

Colorarea. Este o fază de lucru în care se introduc peste sîmburii din turbină soluţii colorante. Uneori colorarea se face în acelaşi timp cu faza de uniformizare. Siropul de colorare nu se aplică pe drajeuri uscate.

O umiditate pronunţată duce la colorarea neuniformă. Cantitatea de sirop de colorare se determină cu atenţie deosebită. O cantitate mare de sirop duce la drajeuri colorate neuniform şi necesită o uscare îndelungată, iar o cantitate

mică de sirop poate lăsa porţiuni decolorate. În această fază se evită o temperatură ridicată, deoarece căldura poate influenţa colorantul. Drajeurile care nu sînt uniform colorate, nu pot fi remediate prin adăugarea unui surplus de colorant. Se procedează, de obicei, la îndepărtarea stratului colorant prin spălare şi reluarea operaţiei.

Pentru colorare se foloseşte o singură soluţie. Se utilizează coloranţi hidrosolubili în proporţie de 3–5%, care se dizolvă în apă alături de zahăr, metilceluloză cu adaos eventual de pulberi, aerosil, talc, amidon etc.

Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40–50°C. După colorarea drajeurilor se usucă la 40–50°C timp de cîteva ore.

Uniformizarea. Este faza prin care se urmăreşte să se dea suprafeţei drajeurilor un aspect neted regulat. Şlefuirea suprafeţei este necesară pentru a se obţine un drajeu uniform cu suprafaţa foarte netedă. Se lucrează cu sirop diluat, adăugat în cantităţi mici. Viteza de rotaţie a cazanului este mică şi poziţia aproape orizontală. În timpul operaţiei de şlefuire sîmburii nu trebuie lăsaţi să se usuce complet, deoarece prin rostogolire suprafaţa lor se deteriorează. De asemenea, se evită rotirea pînă la formarea de pulbere.

Cazanul trebuie să aibă pereţii uniformi, de aceea este necesar a curăţi pereţii interiori astfel încît să fie perfect netezi.

Lustruirea. Este ultima fază de lucru care are drept scop de a da drajeurilor un aspect lucios, plăcut, suprafaţa lor devine perfect netedă şi strălucitoare. Pentru şlefuire se folosesc soluţii sau emulsii care conţin grăsimi, ceruri şi lacuri, cum ar fi ceara albă, parafina, ceara carnaubă, cazeina, untul de cacao etc.

Lustruirea se poate face în cazanul de drajefiere, obişnuit, în prealabil spălat. Operaţia se realizează în acelaşi cazan. Pentru aceasta, cînd are loc uniformizarea cu ultimele straturi, cazanul se încălzeşte pînă la 37°C. Membrana fiind încă umedă, se toarnă unt de cacao topit din raportul 2 kg la 1 kg de comprimate şi, răcind cazanul, continuă rotaţia pînă la obţinerea luciului.

Un luciu şi mai rezistent se obţine cu ajutorul emulsiei de spermacet, care se prepară din 40% de mucilagiu de gumă arabică, sirop de zahăr şi melasă de amidon. La 1 kg de comprimate calde se iau 5 kg de emulsie şi continuă rotaţia pînă se obţine luciu. Luciul poate fi obţinut şi în cazanul "cerat". Pentru aceasta comprimatele calde se scot din cazanul de zahăr şi se trec în altul, pereţii căruia sînt unşi cu ceară. Comprimatele se presară cu o cantitate minimă de talc şi cazanul se roteşte pînă se obţine luciu. Luciul poate fi întărit şi astfel: deschizătura cazanului se acoperă cu un ţesut umectat – luciul dispare; ţesutul se înlătură şi cazanul din nou se roteşte pînă apare luciu puternic.

Acoperirea cu suspensie. P.D.Paşnev (1975) a propus o tehnologie de drajefiere a comprimatelor, folosind cu acest scop o suspensie, mediul de dispersie a căreia este siropul de zahăr concentrat 70%. În sirop se introduc substanţe pulverulente pentru acoperire şi, de asemenea, adaosul de plastificator şi substanţe, ce reduc higroscopicitatea învelişului. Forţele de coeziune a particulelor aflate în faza lichidă sînt mai mari decît din aer, de aceea acoperişul se deosebeşte printr-o rezistenţă şi stabilitate sporită.

Componentele suspensiei sînt: zahăr 58%, apă 24,85%, polivinilpirolidonă (plastificator) 0,75%, magneziu carbonat bazic 13,4%, talc 1%, titan dioxid (colorant) 1%, aerosil (stabilizator) 1%.

Procedeul tehnic este alcătuit din trei operaţii: 1) prepararea suspensiei; 2) acoperirea comprimatelor; 3) lustruirea comprimatelor drajefiate. Pentru prepararea suspensiei se dizolvă PVP în apă la temperatura camerei. În soluţia obţinută în cazanul cu cămaşă se prepară obişnuit siropul, se răceşte şi prin amestecare continuă se încorporează aerosilul, titanul dioxid, magneziul carbonat bazic şi talcul. Apoi deasupra comprimatelor în prealabil aspirate în cazanul ce se roteşte se introduce suspensia în cantitate de 4–5% faţă de masa comprimatelor încărcate. După repartizarea uniformă a suspensiei continuă şlefuirea timp de 3–5 minute fără de insuflarea aerului, apoi cu insuflarea de aer cald (40–50°C) timp de 2–4 min. Operaţiile se repetă pînă se obţin comprimate cu masa necesară. Amestecul de lustruit este compus din 45% ceară, 45% ulei de vaselină şi 10% de talc. Acest amestec se adaugă în cantitate de 0,05%. După rotaţia de 30–40 min. comprimatele devin bine lucioase.

Prin metoda de drajefiere cu suspensie se prepară comprimatele de anetină, metionină, raunatină, extractul de valeriană etc.

18.11.2. Acoperirea cu pelicule

Acoperirea comprimatelor cu pelicule prezintă avantaje însemnate faţă de drajefierea cu zahăr; procesul este de scurtă durată, creşterea în volum sau greutate este foarte mică, comprimatele învelite îşi păstrează forma iniţială, preparatele sînt stabile, eliberarea substanţelor active poate fi dirijată.

Peliculele (filmele) de substanţe macromoleculare îşi găsesc aplicaţie din ce în ce mai largă în practica farmaceutică.

Coeziunea peliculelor de nuclee este influenţată de un şir de factori tehnologici. Printre aceştia se pot menţiona: temperatura de contact, presiunea de contact, timpul de contact, grosimea stratului, concentraţia soluţiei de acoperire, gradul de solvatare a polimerului şi vîscozitatea.

În calitate de învelişuri de filme farmaceutice pentru comprimate se folosesc de obicei două grupe de substanţe: 1) solubile în apă şi sucul gastric; 2) insolubile în apă şi sucul gastric, dar solubile în intestine (învelişuri enterosolubile).

Pentru obţinerea învelişurilor hidrosolubile s-au propus un şir de substanţe, îndeosebi esteri de celuloză: metil-, etil- şi acetilceluloza (MC, EC, AC),oxietilceluloza şi oxipropilmetilceluloza (OEC şi OPMC şi NaCMC). Pentru obţinerea învelişurilor uşor solubile, la aceste substanţe se adaugă plastifianţi hidrosolubili (polietilenoxidul – PEO, tween–80, polivinilpirolidona–PVP ş. a). Mai larg utilizat este OPMC, datorită solubilităţii ridicate şi colorării uşoare, ca să nu mai vorbim de filmul ce are un aspect frumos. În calitate de plastifianţi la OPMC se folosesc tween–80 şi uleiul de ricin (sau vaselină). Ca înveliş hidrosolubil se foloseşte de asemenea PVP, alcoolul polivinilic (APV), soluţiile de gumă arabică şi alte gume, gelatina.

Pentru acoperişuri enterosolvente de obicei se utilizează substanţe macromoleculare cu proprietăţi de polielectrolit şi cu un număr mare de grupe carboxile, solubile în solvenţi organici, după volatilizarea cărora se obţine un film elastic întreg, rezistent şi nepenetrant. Grupele carboxile în mediu acid nu disociază şi în legătură cu aceasta nu hidrolizează. În mediul neutru sau bazic ele disociază, formînd săruri solubile, ca rezultat în aceste locuri se formează numeroşi pori microscopici, prin care sucul gastric nimereşte în interiorul comprimatului. Astfel filmul comprimatului se rupe şi substanţa medicamentoasă trece în sucul gastric.

Cel mai des în calitate de substanţe ce formează pelicule enterosolvente trebuie de menţionat metilftalil- şi acetilftalilceluloza (MFC şi AFC), folosiţi cu adaos în calitate de plastifianţi tween–80 (12,5%) şi ulei de ricin (12,5%). În mediul acid al stomacului grosimea stratului rămîne stabilă timp de 2 ore, deşi ea este mică (nu mai mare de 60 μm).

În calitate de acoperişuri enterosolvente sînt răspîndite de asemenea şi unele lipide (uleiuri vegetale, hidrogenate, unii acizi graşi şi sărurile lor). Învelişuri bune se obţin şi cu ajutorul şerlacului. Ultimul este un produs natural care se întrebuinţează în practica farmaceutică pentru obţinerea învelişurilor enterosolvente. Numeroase cercetări făcute la Institutul Chimico-Farmaceutic din Sankt-Petersburg au demonstrat că învelişul din şerlac se desface în sucul intestinal timp de 60–100 min., iar prin adăugare de plastifianţi (PEG–600 sau PVP) în cantitate de 1% – timp de 15–25 min.

Procedeul acoperirii cu film poate fi făcut prin diferite mijloace: în turbine de drajefiat şi prin suspendare în aer.

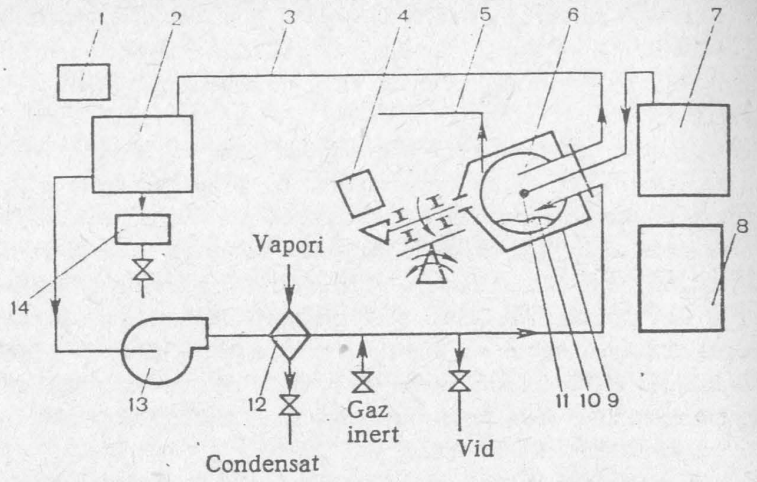


Fig. 141. Schema instalaţiei de tipul UZŢ–25 pentru acoperirea comprimatelor. Lămurire în text

Acoperirea în turbină. În dependenţă de caracteristicile comprimatelor, de tipul de material şi de metoda de aplicare a soluţiei de acoperire, se pot utiliza diferite forme de turbine pentru a asigura o mişcare potrivită a comprimatelor. De exemplu, turbinele convenţionale în care se montează şicane prevăzute cu sisteme perfecţionate de admisie şi evacuare a aerului. Soluţiile de acoperire pot fi turnate treptat sau cu ajutorul unor duze de pulverizare sau altor dispozitive de atomizare. Componenţa acestor soluţii poate fi diferită, spre exemplu: soluţii de 3% etilceluloză şi 1% tween–80 în alcool etilic de 95% ori în amestec de alcool cu toluolă (2 + 8); soluţia de 3% etilceluloză şi 1,5 PEG în amestecul de toluolă şi alcool (6 + 4); acetilftalilceluloză 10,0 g, etilftalat 3,0 g, benzol 43,5 g, alcool izopropilic 43,5 g.

Pentru acoperirea comprimatelor cu film din soluţii în baza solvenţilor organici se foloseşte instalaţia UZŢ–25, care are un sistem izolat de sesizare şi regenerare a solventului. Instalaţia funcţionează în modul următor (fig. 141). În turbina de drajefiere (6) se încarcă comprimatele supuse acoperirii, care se pune în funcţie de motor (4). Sistemul se izolează.

În blocul (7) care are două aparate cu malaxoare se prepară soluţia pentru acoperire. Sistemul de comunicaţie (3) se încarcă cu azot. La pultul de comandă (8) se indică parametrii procesului: temperatura aerului şi timpul de pulverizare a soluţiei; iar la pompă – cantitatea de soluţie. Ventilatorul (13) asigură

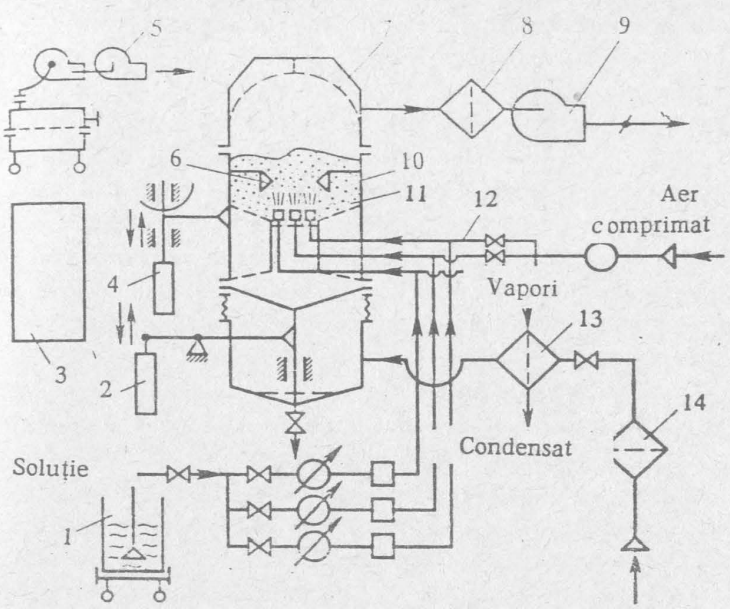


Fig. 142. Principiul de lucru al aparatului pentru acoperirea comprimatelor în pat fluidizat dispersii apoase de polimeri. Lămurire în text

circulaţia azotului în calorifer (12), unde se încălzeşte pînă la temperatur stabilită, apoi se suflă în turbină (6) peste comprimate (10), unde prin dispoz tivul de pulverizare (11) se pompează soluţia substanţei peliculogene. Azot cu vaporii de solvent nimeresc în condensator (2), unde are loc condensare solventului, care se colectează în recipient (14). În caz de necesitate la conde sator se conectează sistemul de răcire (1). Azotul nimereşte din nou în vent lator. Acest ciclu se repetă de mai multe ori pînă la acoperirea comprimatelo La sfîrşitul procesului se deschide cămasa turbinii de drajefiere (9). Pentr aceasta din sistem în prealabil se înlatură cu ajutorul vidului azotul şi vapor de solvent. Cazanul se deschide şi restul amestecului de vapori şi gaze se în lătură din cazan printr-un dispozitiv (5). Comprimatele se descarcă prin răs turnarea turbinii.

Masa comprimatelor în turbină pentru un ciclu–25 kg. Durata proces lui – nu mai mult de 4 ore.

Acoperirea se face din soluţii alcool + acetonă sau din acetonă.

Acoperirea prin suspendare în pat fluidizat. Dispozitivele pentru acoper rea comprimatelor în pat fluidizat sînt asemănătoare celor pentru obţinere granulatelor.

Pentru aplicarea filmelor din soluţii apoase Asociaţia Ştiinţifică şi de Producere "Progress" din Sankt-Petersburg a construit un aparat, schema căruia este prezentată în fig. 142.

Comprimatele supuse acoperirii se încarcă în rezervor (10), care cu ajutorul ascensorului (4) se instalează în aparat. La pultul de comandă (3) se indică parametrii tehnologici ai procesului (timpul de acoperire, temperatura aerului). La pompele de dozare a sistemului pentru pulverizarea soluţiei peliculogene (12) se indică cantitatea soluţiei. Aparatul se etanşează cu ajutorul cilindrului pneumatic cu garnitură (2). Ventilatorul (9) creează în aparat vid, aerul aspirat din atmosferă se filtrează prin filtru (14), se încălzeşte în calorifer (13) şi nimereşte în camera de lucru, suspendînd în aer comprimatele supuse acoperirii. După aceasta aerul se curăţă de praf în filtru (8) şi este aruncat în atmosteră. Peste 1–2 min. se conectează sistemul de pulverizare a soluţiei (11) în camera de lucru (6) peste comprimate.

Antrenarea comprimatelor cu curentul de aer se preîntîmpină cu o umbrelă (7), care în acelaşi timp serveşte pentru înlăturarea sarcinilor electrostatice de pe suprafaţa comprimatelor. La sfîrşitul procesului aparatul se deconectează cu pneumocilindrul (2), camera de lucru coboară şi este scoasă din aparat. Comprimatele acoperite se descarcă cu un dispozitiv (5).

Într-un ciclu de lucru pot fi acoperite 60 kg comprimate. Temperatura aerului 18–75°C. Timpul de acoperire – 3 ore. În asemenea aparate pot fi acoperite comprimate cu diametrul 7–9 mm.

Aplicarea filmelor în instalaţii cu acţiune centrifugă. Acest proces se efectuează prin mişcarea materialelor prelucrate într-un strat subţire pe suprafeţele rotative de lucru (în cîmpul forţelor centripete). Avantajele principale ale lor sînt suprafaţa mare de contact al fazelor amestecate şi cheltuielile energetice relativ mici. Principiul de lucru şi construcţia instalaţiei cu acţiune centrifugă este prezentată în fig. 143. Instalaţia este alcătuită dintr-un corp (2) cu dispozitiv de încărcare (5) şi descărcare (9), ştuţuri pentru alimentarea şi ieşirea agentului de caldură (10, 1). În interiorul corpului sub dispozitivul de încărcare (5) pe axul vertical (6), unit cu mecanismul de acţionare (4), este instalat un colector perforat de forma unui con tăiat, instalat în interiorul unei băi (3). Ultima este unită printr-un tub cu un rezervor (8) situat exterior. Comprimatele care se acoperă cu film, se încarcă într-un dispozitiv special (5), de unde cad liber în colectorul perforat (7), şi se menţine nivelul cerut al soluţiei de acoperire, care pătrunde din vas (8) în baie (3). Sub acţiunea forţei centrifuge comprimatele după cufundarea în soluţie împreună cu lichidul se ridică pe pereţii înclinaţi ai captorului şi se aruncă din

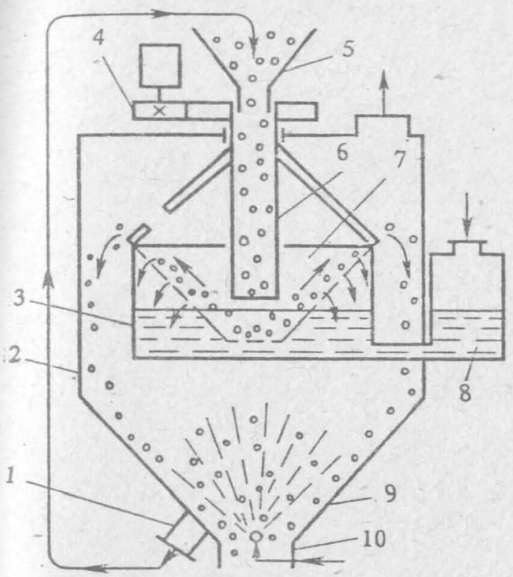


Fig. 143. **Principiul de lucru al aparatului cu acţiune centrifugă pentru acoperirea comprimatelor. Lămurire în text**

el. Între corp şi baie are loc uscarea comprimatelor într-un curent de aer cald ascendent.

Învelişurile cu film sînt cele mai perspective. Acoperirea cu pelicule subţiri prezintă următoarele avantaje faţă de drajefierea clasică:

– scurtează mult durata de acoperire şi reduce consumul materialului de acoperire, deci sînt mai eficace din punct de vedere economic;

– creşterea mică a greutăţii (doar cu 3–5%) şi a volumului prezintă un avantaj la administrare şi reduce preţul de cost al ambalajului;

– comprimatele acoperite cu film îşi păstrează forma originală, se pot menţine chiar şi gravurile iniţiale, ceea ce reduce posibilităţile de eroare la expediere.

Industria livrează următoarele comprimate cu învelişuri subţiri: Na – PASC, acid glutaminic, antibiotice din grupa tetraciclinei etc.

La rîndul său, acoperirea comprimatelor cu film nu e lipsită de unele dezavantaje. În cea mai mare parte peliculele sînt realizate din soluţii în baza solvenţilor organici, care sînt inflamabili şi explozibili. Aceasta cere folosirea utilajului antiinflamabil şi antiexplozibil, neutralizarea amestecului de aer folosit de solvenţi organici, înainte de a fi lansat în atmosferă.

18.11.3. Acoperirea prin comprimare

Acoperirea prin comprimare prezintă avantaje faţă de drajefierea clasică în turbine prin faptul că operaţia este de scurtă durată şi se evită prezenţa umidităţii. Procedeul complicat al acoperirii în turbină este înlocuit prin presarea învelişului în jurul nucleului.

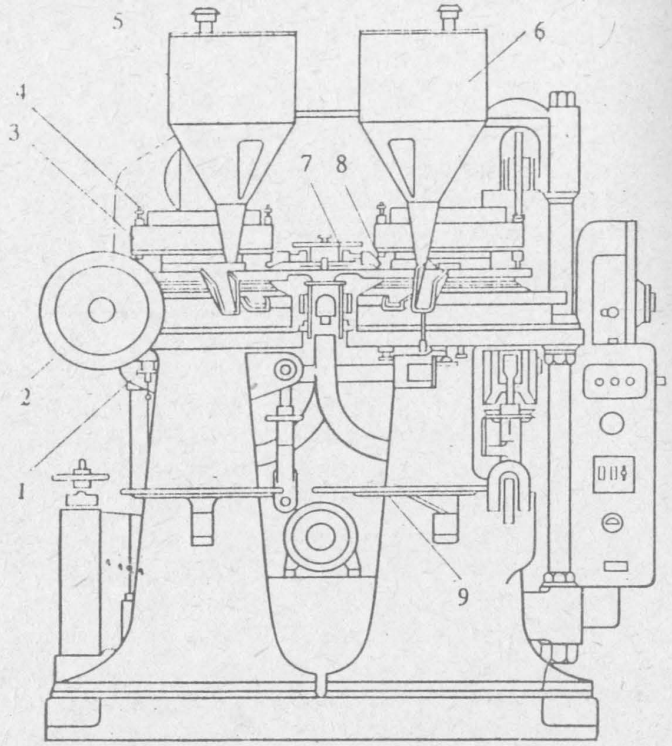


Fig. 144. Schema maşinii de comprimare dublă a comprimatelor. Lămurire în text

În aceste condiţii se pot include şi în înveliş diverse substanţe medicamentoase şi pot fi excluse incompatibilităţile dintre substanţe prin separarea lor, unele fiind încorporate în nucleu, altele în înveliş.

Acoperirea prin comprimare denumită şi drajefiere prin presare sau drajefiere uscată este eficace, deoarece prezintă o mare uşurinţă de fabricaţie şi precizie faţă de acoperirea umedă în turbina de drajefiere.

Începînd cu 1960 o serie de producători au prezentat maşini perfecţionate pentru obţinerea de comprimate cu înveliş sau cu mai multe straturi.

Astfel firma Manesty a prezentat maşina denumită Drycota, care este formată din două prese rotative cuplate între ele printr-un ax de ghidare cu dispozitiv de transfer special, astfel încît nucleele sînt comprimate şi acoperite într-un singur ciclu continuu.

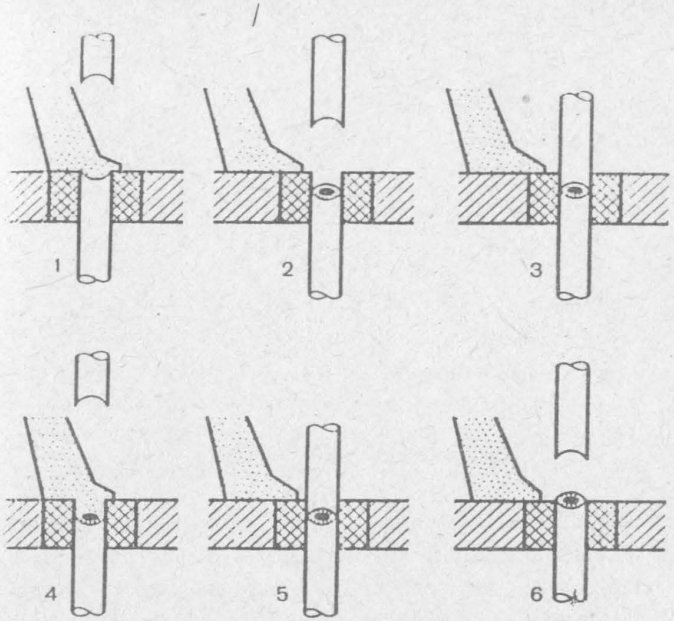


Fig. 145. Schema acoperirii nucleelor prin comprimare. Lămurire în text

Nucleele comprimate în mod obişnuit sînt transferate spre un aşa-numit cap-revolver de acoperire cu ajutorul unui sistem de aspirare cu vid, care îndepărtează în acelaşi timp şi praful de pe suprafaţă.

Maşina lucrează astfel. La rotorul din stînga are loc comprimarea nucleelor, pentru ce granulatul se toarnă în buncăr (5), de unde trece în matriţe aflate în rotor (3). Comprimarea are loc cu ajutorul poansoanelor (4) şi rolelor (2). Masa comprimatelor se reglează cu un şurub (1). În maşina din dreapta (fig. 144) are loc presarea învelişului. Principiul este indicat în fig. 145. Masa pentru înveliş se încarcă în buncărul (6) al rotorului din dreapta, de unde ea nimereşte în matriţă (poziţia 1), umplînd-o cu granulat pentru stratul din partea inferioară a comprimatului. În acest timp sincronic de la rotorul din stînga, cu ajutorul dispozitivului de transfer (7, 8), nucleul comprimatului se pune în matriţă (poziţia 2). Mai apoi are loc presarea parţială a nucleului în granulat cu ajutorul poansonului superior (poziţia 3). În următoarea poziţie (4) matriţa trece pe sub buncăr, cînd peste comprimat se introduce o nouă cantitate de material de învelit. În poziţia 5 are loc presarea definitivă, iar apoi în poziţia 6 poansonul inferior împinge comprimatul, acoperit cu înveliş, pe suprafaţa mesei. Comprimatele gata se culeg în colector (9).

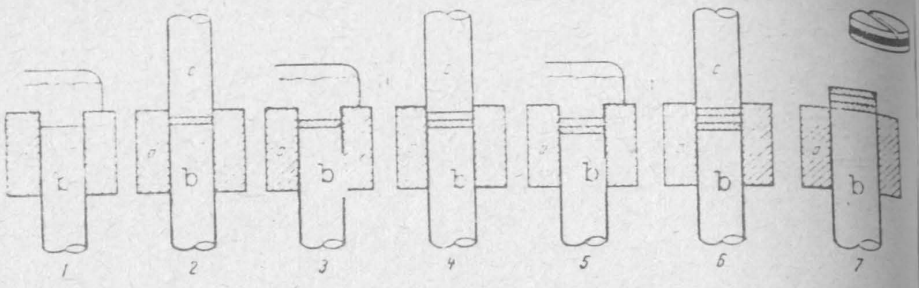


Fig. 146. Schema obţinerii comprimatelor cu mai multe straturi. Lămurire în text

18.12. MODERNIZAREA COMPRIMATELOR

Comprimate cu multe straturi. Comprimatele cu multe straturi dau posibilitate de a combina substanţe medicamentoase incompatibile după proprietăţile lor fizico-chimice, de a prelungi acţiunea substanţelor medicamentoase, de a regula ritmul efectului terapeutic şi absorbţia substanţelor medicamentoase în timpul necesar.

Cunoaştem comprimate cu două sau trei straturi. Răspîndirea lor devine din ce în ce mai largă pe măsura modernizării utilajului. Pentru producerea lor se folosesc maşini de comprimat rotative cu turnare multiplă. In aceste maşini se poate efectua o alimentare triplă, efectuată cu diferite granulate. Lucrul unei astfel de maşini este demonstrat în fig. 146. In poziţia 1 în matriţă se toarnă granulatul. In poziţia 2 se formează stratul primei substanţe medicamentoase. In poziţia 3 poansonul inferior se lasă în jos împreună cu comprimatul, lăsînd loc pentru o alimentare repetată a unui alt medicament. In poziţia 4 are loc presarea acestui granulat concomitent cu comprimarea lui cu primul strat. Deoarece suprafaţa este necizelată, ambele straturi se obţin compacte. Acest procedeu se repetă şi a treia oară în poziţiile 5 şi 6 cu granulatul altei substanţe medicamentoase. In poziţia 7 poansonul inferior împinge din matriţă comprimatul gata, alcătuit în cazul dat din trei straturi. De obicei, fiecare granulat are culoarea sa cu scopul unui control vizual uşurat.

Drajefierea uscată a permis de asemenea de a separa substanţele incompatibile, încorporînd bunăoară o substanţă medicamentoasă în nucleu, iar alta – în învelişul comprimatului (bunăoară, vitaminele B_1 şi B_2 de vitamina C). Stabilitatea comprimatelor faţă de sucul gastric se poate mări, adăugînd la granulatul ce formează învelişul 20% de acetilftalilceluloză.

Cu ajutorul comprimatelor cu multe straturi se poate de prelungit acţiunea substanţelor medicamentoase. Evident, că la început va acţiona doza acelei substanţe, care se află în înveliş, apoi, de exemplu, peste 4 ore, începe să-şi manifeste acţiunea doza acelei substanţe medicamentoase, care se află în mijlocul comprimatului. Dacă în straturile comprimatului se vor afla substanţe medicamentoase diferite şi acţiunea lor se va manifesta diferenţiat, treptat, în funcţie de dizolvarea straturilor.

Comprimate cu matriţă inertă. In acest caz substanţa activă este inclusă într-o reţea inertă cu canalicule foarte fine care constituie matriţa. Substanţa inertă formează un suport sau un schelet care îşi menţine structura în tractul gastrointestinal. Principiul activ difuzează lent şi regulat timp de cîteva ore. Efectul iniţial este realizat prin dizolvarea mai rapidă a substanţei active aflate la exteriorul matriţei care are forma unui comprimat. In final matriţa suport se elimină ca atare.

Comprimatul se obţine prin comprimarea directă a amestecului de substanţă activă cu o substanţă formatoare a matriţei sau prin granulare pe cale umedă.

Se disting trei feluri de matriţe în funcţie de caracterele substanţei care o formează: hidrofobe, plastice şi hidrofile.

Matriţele hidrofobe sînt construite din materii grase, ceruri care înglobează pînă la 60% substanţă activă. Eliberarea are loc prin difuziunea lentă, dar şi printr-o eroziune datorită variaţiei de pH şi a enzimelor din sucurile digestive (fig. 147).

Exemple de produse din această categorie sînt: cerurile, acizii graşi, esterii acestora, alcoolii graşi, uleiurile hidrogenate, gliceridele.

Matriţele din material plastic eliberează substanţa activă, independent de pH şi de prezenţa enzimelor. Materiile plastice cele mai folosite sînt: polietilena de presiune joasă, derivaţii vinilici, polimetacrilatul de metil, polistirenul, polivinilcloridul, siliconii.

Matriţe hidrofile. S-a observat că anumiţi lianţi solubili în apă inhibă dezagregarea comprimatelor prin formarea unui gel în contact cu apa. Pe baza acestei constatări s-au folosit pentru obţinerea de comprimate polimeri hidrofili nedigerabili. Imbibarea şi gelificarea polimerului antrenează o scădere a vitezei de eliberare a principiului activ.

Rezultate bune s-au obţinut cu derivaţi de celuloză ca: metilceluloza, carboximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza şi compuşi vinilici cum sînt polivinilpirolidona şi, mai ales, derivaţi carbovinilici (carbopoli).

Comprimate cu compuşi complecşi. Acţiunea prelungită a medicamentului poate fi atinsă prin mărirea moleculei lui cu formarea unor complecşi între

Fig. 147. Cedarea substanţei active dintr-un comprimat cu matriţă inertă: 1 — comprimatul în starea iniţială (negru — substanţa activă solubilă; haşurat — matriţa inertă nedigerabilă); 2 — o parte de substanţă a fost cedată; 3 — matriţa inertă după ce substanţa activă a difuzat complet

substanţa activă şi o substanţă inertă cînd eliberarea are loc în urma hidrolizei complexului şi schimbului de ioni. Viteza de eliberare a principiului activ se schimbă în dependenţă de gradul triturării rezinelor (mai des sînt folosite granule cu dimensiuni 300–400 μm), şi de asemenea de cantitatea catenelor lui ramificate. Substanţele, ce formează mediu acid (anioniţi), bunăoară, derivaţii acidului barbituric, se unesc cu anioniţii, iar în comprimatele cu alcaloizi (efedrina, atropina, rezerpina ş. a.) se folosesc cationiţi (substanţe cu mediu bazic). Comprimatele cu ioniţi menţin un nivel înalt al substanţei medicamentoase în circuitul sanguin, de obicei, timp de 12 ore.

Comprimate friabile. Comprimatele friabile, spre deosebire de cele obişnuite, se produc nu prin presare, ci prin modelarea unei mase aglutinante în nişte cilindri cu greutatea mai mică de 0,05 g. După uscare cilindrii obţinuţi se deosebesc de comprimatele presate prin tărie şi rezistenţă mecanică mai mici.

Pentru prepararea comprimatelor friabile substanţa medicamentoasă se amestecă cu o substanţă inertă, bunăoară, zahăr lactic. Cu ajutorul apei sau a altui lichid liant amestecul se transformă într-o caşiţă, care apoi se apasă într-un sistem de orificii cilindrice, aflate într-o placă plastică. Mai apoi cu un sistem de poansoane comprimatele cilindrice se scot din orificii şi pe nişte ţevi speciale se trec la uscare.

Prin această metodă se prepară comprimatele de nitroglicerină *(Tabulettae Nitroglycerini),* care nu pot fi preparate prin presare, deoarece prin presiune poate avea loc explozia substanţei date. Producerea lor se face conform regulamentului în acţiune în felul următor:

Componenţa:	Nitroglicerină	0,0005 g
	Zahăr	0,00948 g (31,40%)
	Glucoză	0,00963 g (35,69%)
	Amidon	0,00889 g (32,91%)
	Alcool 40%	cantitate satisfăcătoare

Zahărul, glucoza, amidonul se amestecă riguros, amestecul se umectează cu alcool 40% (5% din masa amestecului) şi la el se adaugă o cantitate cîntărită exact de nitroglicerină. După amestecare masa de consistenţa smîntînii se toarnă în cristalizator în strat nu mai mare de 2 cm. Uscarea se face la temperatura nu mai mare de 4°C, pînă masa devine fragilă (circa 2 ore). După aceasta masa transferată în mojar se umectează cu alcool 40% (5% din masa totală), se amestecă şi masa umectată se modelează cu ajutorul maşinii de comprimat. Comprimatele umede se usucă la 40–45°C. Diametrul comprimatelor este de 4 mm, înălţimea 2 mm, masa 0,027–0,028 g. Lucrul se efectuează în respirator, respectînd regulile securităţii, deoarece nitroglicerina este capabilă să se absoarbă chiar prin pielea intactă. Ambalarea comprimatelor se face în tuburi de sticlă cîte 40 de bucăţi.

Comprimatele de nitroglicerină se administrează sublingual. Modul de preparare şi componenţa comprimatului permite obţinerea unui corp poros, care repede şi uşor se absoarbe în spaţiul sublingual.

Tot din această cauză şi, de asemenea, din cauza absenţei depline a substanţelor lubrifiante şi a altor substanţe auxiliare insolubile, comprimatele friabile sînt cu perspectivă pentru unele componente de picături oftalmice şi soluţii injectabile. Aceasta este o formă comodă, dozată,care permite de măsurat cantitatea necesară de substanţă prin numărarea cilindrilor şi dizolvarea lor în condiţii aseptice în apă sterilă.

18.13. CONTROLUL CALITĂŢII COMPRIMATELOR (STANDARDIZAREA)

Comprimatele sînt supuse la numeroase probe calitative. Aceste probe se referă la caracteristicile organoleptice privind: aspectul, variaţiile în greutate, dezagregarea, rezistenţa mecanică, controlul microbiologic etc.

Aspectul. Suprafaţa comprimatului trebuie să aibă o culoare uniformă, fără pete, asperităţi sau crăpături. Eventualele inscripţii trebuie să fie nete. Omogenitatea poate fi remarcată cu ochiul liber. Comprimatele nu trebuie să aibă pete de ulei, margini fărîmate, striaţii etc. Calitatea se determină prin examinarea a 20 comprimate cu ochiul liber, luate pentru probe în corespundere cu monografia farmacopeică "Luarea probei medii".

Determinarea exactităţii dozării. Variaţiile în masă ale diferitelor comprimate (cu excepţia celor cu învelişuri) se permite în următoarele limite: ±10% din masa medie pentru comprimatele cu masa mai mică de 0,10 g; ±7,5% – masa

0,10–0,30 g; ±5% – masa mai mare de 0,30 g. Masa medie a comprimatelor se determină prin cîntărirea a 20 comprimate. Variaţiile în masă ale diferitelor comprimate se determină prin cîntărirea a 20 comprimate aparte cu exactitatea de 0,01 g. Astfel două comprimate pot avea variaţii de la masa medie, ce depăşeşte procentul indicat, însă nu mai mult decît de două ori.

Pentru determinarea conţinutului substanţelor medicamentoase în comprimate este necesar de luat proba pulberii din 20 comprimate triturate.

Determinarea dezagregării. Efectul curativ al formelor medicamentoase depinde nu numai de conţinutul principiilor active încorporate în ele, dar şi de biodisponibilitatea lor (gradul de absorbţie şi perioada de absorbţie). Biodisponibilitatea substanţelor active în comprimate depinde de un şir de factori farmaceutici, cum sînt proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor active, proprietăţile fizico-chimice şi cantitatea substanţelor auxiliare, modul granulării, mărimea presiunii de comprimare, învelişurile utilizate ş. a. De obicei procesul de comprimare constă din mai multe faze, fiecare din ele fiind aptă să modifice viteza şi plinitatea eliminării substanţelor active din comprimate, şi ca rezultat – eficacitatea lor terapeutică.

Datele cele mai exacte despre biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase pot fi obţinute în experienţele *in vivo*, însă aceste cercetări nu pot fi efectuate pentru aprecierea în serie a calităţii formelor medicamentoase. Pentru o apreciere asemănătoare sîntem nevoiţi de a folosi un test trainic, prin experienţele căruia *in vitro* s-ar putea presupune disponibilitatea formelor medicamentoase.

Timpul dezagregării trebuie să fie indicat în monografii corespunzătoare. Cînd aceste indicaţii lipsesc, comprimatele trebuie să dezagregheze într-un timp nu mai mare de 15 min., comprimatele acoperite cu învelişuri – nu mai mult de 30 min.

Comprimatele enterosolubile nu trebuie să dezagregheze într-o oră în soluţia de acid clorhidric (0,1 mol /l) şi după spălarea lor cu apă trebuie să dezagregheze în soluţia de natriu hidrocarbonat (pH de la 7,5 pînă la 8,0) nu mai mult de o oră, dacă nu sînt alte indicaţii în monografiile speciale.

Analiza se efectuează în identificatorul procesului dezagregării de laborator (FS XI, vol.2, p.158) prezentat în fig. 148.

Acest aparat de tipul 545 AK–1 este construit şi funcţionează în modul următor: pe temelia corpului (1) se instalează termostatul (3) şi coloana (7). În termostat se introduce recipientul de sticlă (4) pentru lichid cu capacitatea 1 l, înăuntrul căruia pe bară (6) se atîrnă coşuleţul cu tuburi (5) pentru comprimate. Coşului i se imprimă mişcări de du-te-vino în plan vertical cu ajutorul

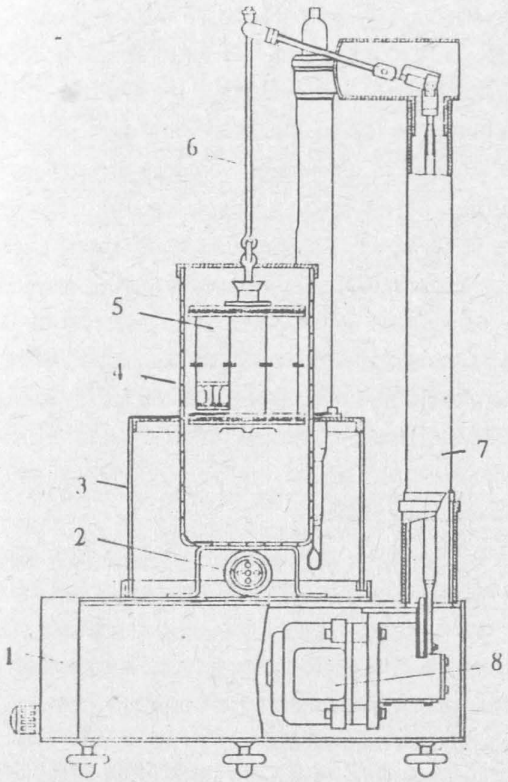


Fig. 148. Identificatorul procesului de dezagregare de laborator. Lămurire în text

mecanismului bielă-manivelă de la motorul electric (8). Numărul de oscilaţii ale coşului alcătuieşte 28–32 cicluri pe minut.

Coşul este alcătuit din două discuri de masă plastică cu diametrul de 90 mm şi şase orificii cu diametrul de 24 mm şi care sînt dispuse la o distanţă egală unul faţă de altul. În orificiile discului se aşază şase tuburi de sticlă cu lungimea 77,5 ± 0,025 mm şi diametrul interior 21,5 mm, grosimea pereţilor 2 mm.

La suprafaţa externă a discului inferior se întăreşte o sită din oţel inoxidabil cu diametrul ochiurilor de 2 mm. Coşul este înzestrat cu şase discuri din masă plastică, care se introduc în tuburile de sticlă. Masa unui disc 1,8–2,1 g, diametrul – 20 mm, înălţimea – 10 mm. Folosirea discurilor se indică în monografii particulare.

Termostatul reprezintă un vas, în partea inferioară a căruia se află un element de încălzit electric (2). În termostat se instalează un vas în care se efectuează dezagregarea comprimatelor. Camera termostatului se umple cu apă şi ocupă 2/3 din volumul ei. În vas se ia apă purificată (soluţie 0,1 mol/l de acid clorhidric sau soluţie de hidrocarbonat de natriu cu pH 7,5–8,0) cu temperatura 30°C şi se conectează elementul. Temperatura necesară 37 ± 2°C se instalează şi se menţine pe tot parcursul experimentului cu un termometru de contact, introdus în termostat. La atingerea temperaturii stabilite se încep determinările. Pentru experiment se iau 18 comprimate. Concomitent se poate determina timpul dezagregării pentru 6 comprimate. Coşul ce coboară în paharul chimic cu lichidul respectiv se instalează astfel, încît prin mişcare să nu se atingă de pereţii vasului, apoi se conectează aparatul. Procesul dezagregării se urmăreşte vizual, comprimatul se consideră dezagregat, dacă toate particulele comprimatului ce s-a desfăcut au trecut prin sita discului inferior (cu excepţia resturilor filmelor).

Determinările se fac conform timpului indicat de farmacopee. Toate 6 comprimate trebuie să dezagregheze complet. Dacă unul sau două comprimate n-au dezagregat, se repetă experienţa cu cele 12 comprimate rămase. Nu mai puţin de 16 comprimate din 18 trebuie să dezagregheze complet.

Comprimatele trebuie să dezagregheze în timpul prevăzut de farmacopee, dacă monografiile particulare nu indică altfel.

Comprimatele sublinguale se dezagregă pînă la 30 min. în apă, iar cele pentru soluţii – tot în apă în 5 min.

Determinarea vitezei de dizolvare a substanţelor active în comprimate. Dezagregarea nu ne dă închipuire despre eliberarea principiilor active din forma medicamentoasă dezagregată şi nu permite de făcut concluzii despre biodisponibilitatea lor.

O metodă mai precisă de control este "testul dizolvării". El se efectuează de obicei într-un aparat automat de determinare a dezagregării formelor medicamentoase, însă la intervale egale de timp se analizează cantitatea substanţei medicamentoase, ce difuzează din comprimatele întregi sau dezagregate în lichidul dizolvant (apă, 0,1 mol/l soluţie de acid clorhidric, 0,1 mol/l soluţie de natriu hidroxid, soluţii-tampon, sucuri digestive artificiale ş. a.).

Pentru determinarea vitezei de dizolvare au fost propuse diferite aparate. Partea principală a lor este un vas, în care are loc dizolvarea. El poate fi un balon cu fundul plat sau sferic, balon special, chiuvete de dializă, eprubetă etc. Volumul lor variază de la cîţiva mililitri pînă la 20 l (cînd se determină solubilitatea substanţelor greu solubile).

Amestecarea în aparate se atinge prin rotaţia vaselor aparte, folosirea malaxoarelor speciale (cu palete, cilindrice) sau prin mişcarea obiectelor cercetate în lichidul dizolvant. Aceasta se atinge prin amplasarea obiectelor în regiunea în mişcare a aparatului, care reprezintă un cilindru perforat, aşa-numitul "coş", sau un tub cu fundul perforat, care se mişcă rotativ sau du-te-vino.

Viteza amestecării influenţează puternic viteza de dizolvare. De aceea este necesar de controlat numărul rotaţiilor malaxorului. Se consideră optim acel număr de rotaţii, care atinge o corelaţie bună între cercetările *in vitro* cu cele *in vivo*.

Viteza de dizolvare a substanţelor medicamentoase se determină la temperatura de 37°C. Acesta, probabil, este unicul parametru *in vivo*, care poate fi uşor reprodus în laborator. Vasul de dizolvare aproape în toate aparatele se cufundă într-o baie de apă unde cu ajutorul diferitelor tipuri de termostate se menţine temperatura constantă în limitele de 37 ± 1,0°C.

Un neajuns însemnat al "testului dizolvare" este timpul îndelungat de măsură. Timpul necesar pentru efectuarea acestor determinări, desigur, depinde de solubilitatea substanţei medicamentoase şi de metoda de analiză, folosită pentru determinarea cantitativă în soluţie. De obicei, pentru determinarea vitezei de dizolvare a unui comprimat se cere nu mai mult decît o oră.

Însă pentru fiecare serie se analizează nu mai puţin de 5 comprimate aparte. În corespundere cu DTN seria se consideră satistăcătoare, dacă în medie nu mai puţin de 75% de substanţă activă pe care o conţine comprimatul se va dizolva în apă timp de 45 min. fiind amestecat cu 100 rotaţii/min.

Pentru determinarea vitezei de dizolvare a substanţelor active din comprimate se foloseşte aparatul "coşul rotitor" (CT–64–7–298–78) sau al firmei "Erweka" (fig. 149).

Aparatul este alcătuit dintr-un vas cu mediul de dizolvare (5) confecţionat din sticlă neutră. Înălţimea vasului 16 cm, diametrul interior 10 cm, volumul nominal 1000 ml. Vasul se acoperă cu capac (1), înzestrat cu 4 deschizături: prin cea centrală trece axul motorului cu coşul (6), în alta se introduce termometrul (2), iar altele două sînt folosite pentru luarea probelor la analiză şi împlinirea adecvată a cantităţilor mediului dizolvant,

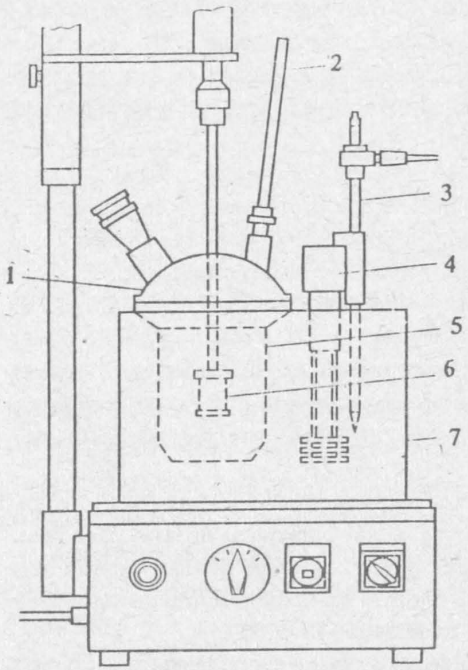


Fig. 149. Schema aparatului "coşul rotitor" al firmei "Erweka". Lămurire în text

Vasul se umple cu lichidul ales şi se introduce în termostatul (7), înzestrat cu un element electric de încălzire a apei (4), malaxor şi termometru de contact (3), care menţine în timpul experienţei temperatura constantă de 37 ± 0,5°C.

Înainte de lucru termostatul se umple cu apă purificată. Temperatura necesară se menţine cu ajutorul termometrului de contact. Aparatul se conectează; turaţia axului motorului şi becul indicator roşu arată că are loc încălzirea. Conectarea periodică şi deconectarea beculuiregulator arată că termostatul lucrează bine. Temperatura lichidului dizolvant se controlează după termometrul (2) introdus în locaşul standard.

Comprimatul ce se studiază se introduce în coşul propriu-zis, care se uneşte cu ajutorul clemelor cu partea sa superioară şi mecanismul de rotaţie al motorului electric. Coşul cu comprimatul ce se studiază se afundă în vasul cu lichidul dizolvant, astfel încît distanţa pînă la fundul vasului va fi 20 ± 2 mm. Vasul se acoperă cu capacul, apoi se porneşte rotaţia coşului, regimul căreia este indicat în monografia corespunzătoare sau este egală cu 100 tur/min.

Peste 45 min. sau peste timpul indicat în monografia concretă se ia cu pipeta proba pentru analiză. Soluţia se filtrează prin filtrele "Vladipor" de marca "MFA-2A-Nr. 2 (CT 6-05-221-483-79) ori "Milipor" cu diametrul porilor 0,45 μm. În filtrat se determină cantitatea substanţei, ce a trecut în soluţie, prin metode analitice prevăzute pentru determinarea cantitativă a substanţei active în forma medicamentoasă sau pe altă cale, care este destul de exactă.

Determinarea rezistenţei mecanice. Solicitările la probele de rezistenţă pot fi clasificate în dependenţă de modul de aplicare a forţei: tracţiune, compresiune, lovire, rostogolire, forfecare, încovoiere, abraziune etc.

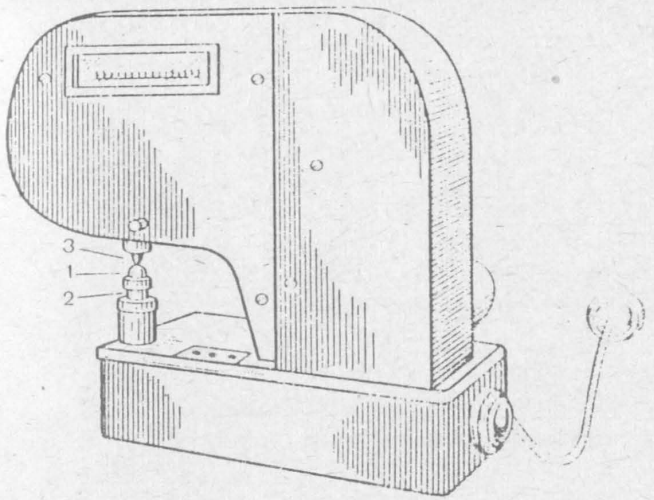


Fig. 150. Aparatul "Erweka" tip TVT. Lămurire în text

Comprimatele trebuie să aibă o coeziune suficientă pentru a-şi păstra integritatea la manipulările din timpul fabricaţiei, ambalării, transportului sau stocajului.

Rezistenţa nu poate depăşi anumite limite, deoarece s-ar compromite proprietăţile de dezagregare a comprimatului, cedarea substanţelor active şi însăşi eficacitatea produsului. De aceea, proprietăţile de rezistenţă şi dezagregare trebuie interpretate simultan, deoarece sînt antagoniste.

Nici o farmacopee nu prevede probe normate pentru rezistenţa mecanică a comprimatelor. Aceasta este şi o urmare a faptului că există o serie de caracteristici diferite ale comprimatelor grupate sub denumirea generală de rezistenţă.

Rezistenţa mecanică sau duritatea comprimatelor se apreciază prin metode numeroase şi diferite.

O metodă empirică este aceea de a lăsa comprimatul să cadă de la o înălţime de circa 1 metru pe o suprafaţă de lemn. Comprimatul trebuie să-şi păstreze integritatea.

Datele obţinute cu ajutorul aparatelor sînt mai acceptabile. Există numeroase aparate destinate acestui scop. În general, duritatea este determinată în baza greutăţii suportate la rupere exprimată în kg.

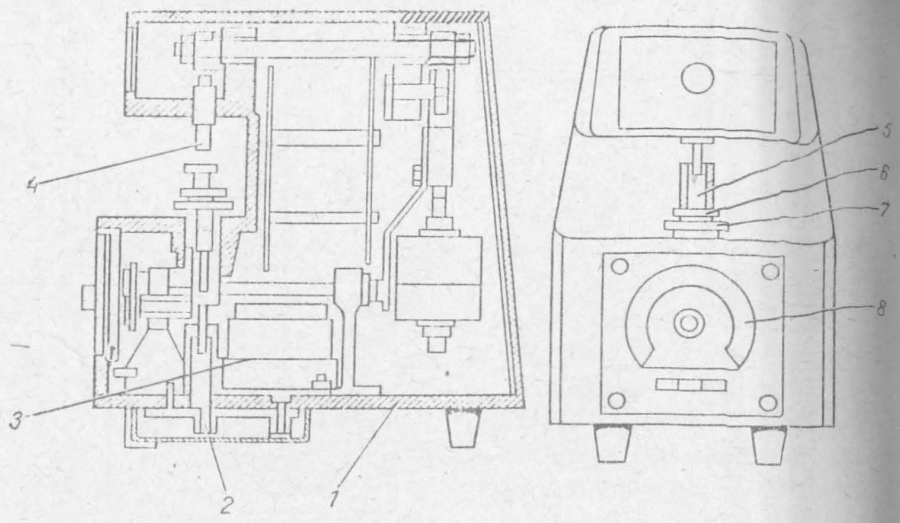


Fig. 151. Aparatul PIT–20: 1 – corp; 2 – şurub; 3 – motor electric; 4 – tijă; 5 – riglă; 6 – masă; 7 – contrapiuliţă; 8 – panou

Prin rezistenţa la rupere se înţelege rezistenţa pe care o opune comprimatul pe un suport în timp ce asupra lui activează o bară, care îl presează pînă la rupere. Forţa mecanică necesară ruperii este măsurată cu dinamometrul.

Au fost inventate diferite dispozitive care exercită şi înregistrează presiunea de rupere în condiţii normale. Trei tipuri de asemenea aparate diferă între ele în dependenţă de modul în care se exercită presiunea necesară pentru ruperea comprimatului. Unele diferenţe apar ca rezultat al direcţiei în care se exercită presiunea care poate fi radială, cînd comprimatul este presat pe părţile laterale diametral opuse, sau axială, cînd forţa este perpendiculară pe faţa comprimatului.

Aparate cu greutate. Cu aceste dispozitive se determină greutatea suportată la rupere, exprimată în kg.

Dispozitivul "Erweka" tip TVT este un aparat semiautomat uşor de manevrat (fig. 150). Datorită unei greutăţi cursor, un piston cu extremitatea sferică (3) presează comprimatul (1) aşezat vertical într-un lăcaş scobit interşarjabil (2), fixat pe un suport. Presiunea este exercitată de o greutate cursor generată de un motor. Creşterea presiunii se face lent şi uniform. Cînd se produce ruperea, motorul se întrerupe. Un ac indicator solidar cu mişcarea indică pe scară presiunea. Scara este de la 0 pînă la 15 kg şi subdivizată din 250 în 250 g. Două

butoane comandă pornirea aparatului şi revenirea la poziţia 0, iar al treilea, oprirea dacă este necesară.

Acest dispozitiv perfecţionat este mult utilizat atît în producţie, cît şi în cercetarea ştiinţifică.

Aparate cu resort. Dintre aceste dispozitive face parte aparatul ICŞCFH. Presiunea în el este exercitată de un arc. Comprimatul se aşază într-un suport fix "pe o coastă" şi asupra lui se acţionează pe direcţie radială cu un şurub, care este acţionat manual pînă la ruperea comprimatului. Şurubul este comandat de un arc şi în legatură cu o scară pe care se înregistrează presiunea de la 0 pînă la 15 kg.

În dispozitivul PIT–20 (fig. 151) sfărîmarea comprimatului are loc în poziţia "pe o coastă" pe masa aparatului. Presiunea este exercitată de o greutate, care este instalată pe o pîrghie. Cînd comprimatul se sfărîmă, greutatea se abate de la poziţia verticală.

Aparatul fixează forţa distrugătoare pînă la 200 N.

Indicele rezistenţei mecanice se calculează din relaţia:

$$K = \frac{P}{d \cdot h} MPa,$$

unde K – indicele rezistenţei; P – greutatea care sfărîmă comprimatul, kg; d – diametrul, m; h – înălţimea comprimatului, m. Indicele rezistenţei trebuie să fie în limitele 0,45–1,20 MPa.

Determinarea friabilităţii. Friabilitatea comprimatelor este proprietatea de a rezista la manipulare, frecare, rostogolire. Friabilatorul se compune dintr-o tobă rotativă de plexiglas, cu diametrul de 30 cm şi o grosime de 4 cm, în care rostogolirea şi căderea comprimatelor sînt realizate de nişte spatule. Toba se roteşte acţionată de un motor sincron cu 20 tur/min. Toba în aparatul 545–P–AK–8 (fig. 152) şi firmei "Erweka" are 12 spatule.

Rotindu-se, spatulele tobei ridică comprimatele astfel încît ele se freacă de pereţii tobei şi la fiecare turaţie a tobei cad de la o înălţime de cîţiva centimetri. Aparatele lucrează semiautomat.

Pentru determinarea friabilităţii 10 comprimate desprăfuite se cîntăresc exact (0,001 g) şi se introduc în tobă, se închide capacul şi conectînd motorul electric toba se roteşte 4–5 min. (100 de turaţii). După aceasta motorul se opreşte. Comprimatele mai puţin rezistente se sparg sau se uzează la margini. Uzura se exprimă în procente.

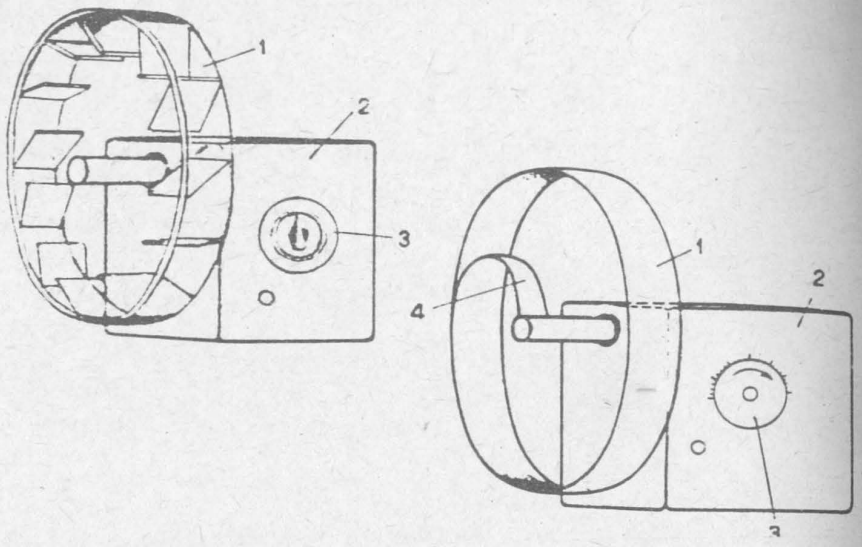


Fig. 152. Friabilatoare: 1 – tobă; 2 – motor electric; 3 – releu al timpului; 4 – disc în formă de arc

$$F = \frac{P_{in} - P_{fin}}{P_{in}} \cdot 100\%,$$

unde F – friabilitatea (duritatea la frecare); P_{in} – masa comprimatelor inițial, kg; P_{fin} – masa comprimatelor după cercetare, kg.

Experimentările au demonstrat că limita maximă de friabilitate admisă este 3% (FS XI). Peste aceste cifre rezistența comprimatelor este nesatisfăcătoare.

18.14. AMBALAREA ŞI CONSERVAREA COMPRIMATELOR

Comprimatele se ambalează în flacoane şi tuburi de sticlă, flacoane de material plastic, tuburi metalice şi în folii de celofan, material plastic sau aluminiu (staniol) impregnate prin sudură, fiecare comprimat avînd astfel un ambalaj propriu. Ambalarea între două foi este mult mai igienică decît cutiile, sînt destul de estetice şi, în unele cazuri, de exemplu, la folosirea foliilor de aluminiu, asigură o bună protecţie a substanţelor active de agenţii atmosferici.

Ambalarea în folii poate fi de tip diferit şi din diferite foi. Actualmente, comprimatele deseori sînt presate în două folii de cositor sau una din polivinilclorid, iar alta din cositor.

Numărarea comprimatelor în flacoane şi tuburi. Numărarea este mecanizată. Principiul de lucru al maşinilor constă în aceea că comprimatele din buncăr printr-un vibrator nimeresc pe un disc cu un număr determinat de perforaţii aranjate în rînd radial şi se umplu. Aceste cuiburi aranjate pe disc au sub ele un suport care menţine comprimatele în cuib. Pe măsura rotirii discului, la un moment dat suportul inferior devine abrupt şi comprimatele cad pe un jgheab de unde nimeresc în flacon sau în tubul de culegere.

Ambalarea (blister) în contur de fag. Ambalarea comprimatelor în contur de fag se efectuează cu ajutorul a două folii: pelicula din care prin formarea termică se obţin cuiburile şi alta de cositor – cu care se închid cuiburile după completarea lor cu comprimate.

Dintre maşinile străine în acest scop se folosesc automatele de ambalare ale firmelor "Hassia" şi "Hofliger-Harg" (Germania).

Toate aceste automate, avînd detalii constructive diferite, funcţionează pe acelaşi principiu.

Materialul cel mai răspîndit, folosit pentru efectuarea ambalajului blister, este polivinilcloridul rigid (slab plastificiant). Grosimea foliilor trebuie să fie în limitele 0,2–0,35 mm. Această peliculă uşor se prelucrează şi se încleie prin sudarea termică cu diferite materiale (cositor, hîrtie, carton etc.). Este materialul cel mai răspîndit, folosit pentru ambalarea comprimatelor nehigroscopice, drajeurilor şi capsulelor.

Asociaţia Ştiinţifică şi de Producere "Progress" a elaborat şi livrează cîteva tipuri de maşini pentru ambalarea comprimatelor în pelicule de polimeri şi foi de staniol.

Aceste maşini au acelaşi principiu de funcţionare: formează cuiburile în pelicule, în care se aşază comprimatele, apoi sudează termic pelicula cu foaia de staniol, tipăreşte prin imprimare termenul de valabilitate şi taie ambalajele finite, mărunţeşte rebutul.

Se deosebesc aceste maşini prin metoda de formare termică a peliculei. Există metoda continuă şi metoda în ciclu.

La formarea continuă (fig. 153) pelicula (1) continuă nimereşte pe toba de formare a cuiburilor prin vid (2), unde mai întîi se încălzeşte cu raze infraroşii sau electrice pînă la o stare plastică (3), apoi cu ajutorul vidului este aspirată în cuiburile tobei, luînd forma lor. Mai departe are loc încărcarea cuiburilor cu comprimate din buncăr (4). Pelicula se acoperă cu altă peliculă

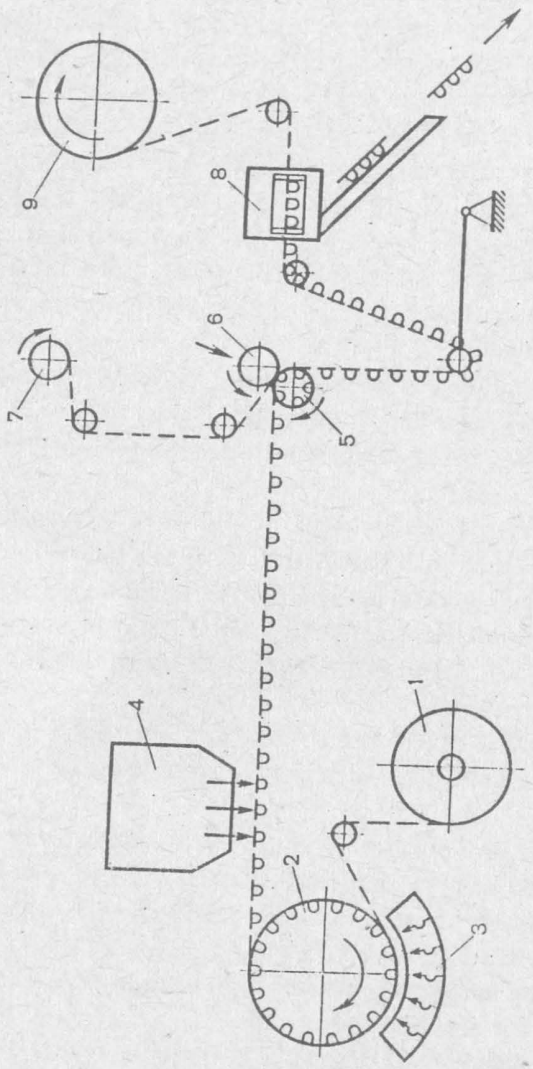


Fig. 153. Principiul de lucru al automatului de ambalare continuă a comprimatelor în pelicule de polimer şi cositor. Lămurire în text

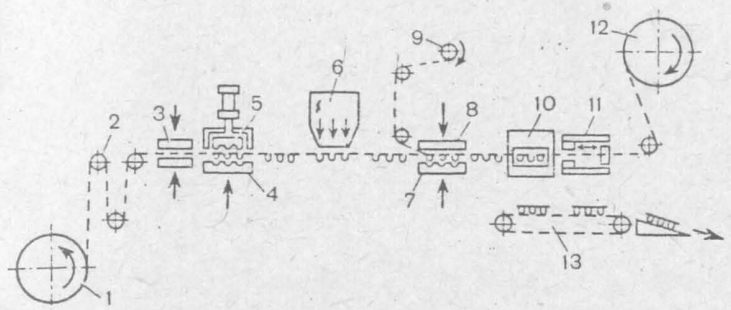


Fig. 154. Principiul de lucru al automatului de formare ciclică a conturului de fag. Lămurire în text

din staniol, care se deapănă de pe rulou (7) şi cu ajutorul a două tobe de sudare termică – rece (5) şi fierbinte (6) – se încleie cu ea. Fîşia obţinută se taie cu un dispozitiv (8) prin presare. Ambalajele finite curg pe jgheab din automat, iar fîşia cu crestături rămasă se deapănă pe ruloul (9) care se înlătură din automat.

La formarea cuiburilor (fagurilor) prin metoda în ciclu (fig. 154) pelicula (1) se mişcă periodic din contul dispozitivului de acţionare (2) şi nimereşte în sectorul de încălzire (3). Pelicula încălzită trece mai departe într-un dispozitiv, alcătuit dintr-o presă cu matriţe (4) şi camera cu poansoane (5). Procesul de formare are loc astfel: camera se închide cu matriţele şi pelicula se fixează la perimetru. Dacă forma cuiburilor este adîncă, mai întîi se obţin cuiburile cu poansoane mecanice, apoi în cameră se suflă aer comprimat, care fixează pelicula pe pereţii matriţei. Matriţele se răcesc cu apă. Venind în contact cu ele, pelicula se răceşte şi reia forma matriţelor. In ciclul următor cuiburile se încarcă cu comprimate din buncăr (6). Pelicula se acoperă cu staniol sau hîrtie de pe rulou (9) şi se sudează termic între placa superioară fierbinte (8) şi cea inferioară rece (7). Placa inferioară susţine pelicula doar în locurile de sudare. Din banda obţinută se taie ambalajele la presă (10). Banda se trage prin dispozitiv (11), resturile, ca şi în cazul automatului precedent, se înfăşoară pe rulou (12). Ambalajele tăiate trec pe transportor (13) şi sînt evacuate din automat.

Ambalajele fără contur reprezintă o bandă dublă sudată termic sub formă de grătare, în locurile nesudate ale căreia se află comprimatele. In calitate de material serveşte celofanul, acoperit cu lacuri, care se sudează sub acţiunea temperaturii, şi pelicula laminată. Pentru ambalarea comprimatelor în pelicule de celofan se folosesc automate de tipul A1–AU3–T şi A1–AU4–T. Ran-

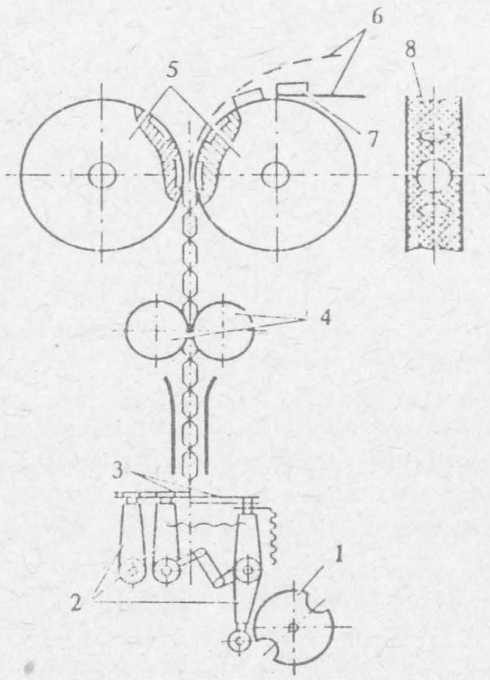


Fig. 155. Principiul de lucru al automatului de ambalare a comprimatelor în ambalaj fără contur de fag (model A1–AU2–T): 1 — camă; 2 — sistemul de pîrghii pentru acţionarea foarfecelor; 3 — foarfece; 4 — cursor; 5 — tobe de sudare; 6 — foi de celofan; 7 — comprimat; 8 — suprafaţa striată a tobelor de sudare

damentul automatelor constituie 615–1000 comprimate pe minut. Dimensiunile comprimatelor: diametrul nu mai mare de 12 mm, înălţimea 4 mm. Al doilea model de automate se deosebeşte de primul prin faptul că conţine un dispozitiv pentru numărarea ambalajelor. Automatul de tipul A1–AU2–T (fig. 155) funcţionează în modul următor. Comprimatele din buncărul supus vibraţiilor se transmit la un dispozitiv cu distanţă, care aranjează comprimatele în două rînduri la un anumit interval pe banda de celofan inferioară. Deasupra benzii de celofan se aşază banda a doua. Trecînd printre tobele de sudare, benzile de celofan se sudează, apoi se taie în ambalaje cu un anumit număr de comprimate. Atît ambalarea în contur de fag, cît şi ambalajele fără contur nu asigură o etanşeitate completă.

Conservarea comprimatelor. Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, şi dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

Capitolul 19

CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelişuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghiţire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspîndite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă şi pun în libertate conţinutul. Învelişul de gelatină poate conţine plastifianţi inerţi, agenţi tensioactivi, conservanţi, coloranţi şi pigmenţi. Actualmente deosebim de asemenea şi capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri şi comprimate, în capsule substanţa activă şi eventual aditivii sînt neaglomeraţi, ceea ce permite punerea în libertate a conţinutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelişului.

Scopul iniţial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut şi uşurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanţelor corespunzătoare şi o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereţilor. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi şi capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovulară, alungită sau cilindrică şi au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanţe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1–0,2 ml cu soluţii uleioase sînt numite uneori perle *(perla gelatinosae),* iar cele cu gît alungit – tubatine *(tubatinae),* din care este uşor expulzat conţinutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcţie de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obţinute prin scufundare (imersie); capsule ştanţate; capsule obţinute prin picurare.

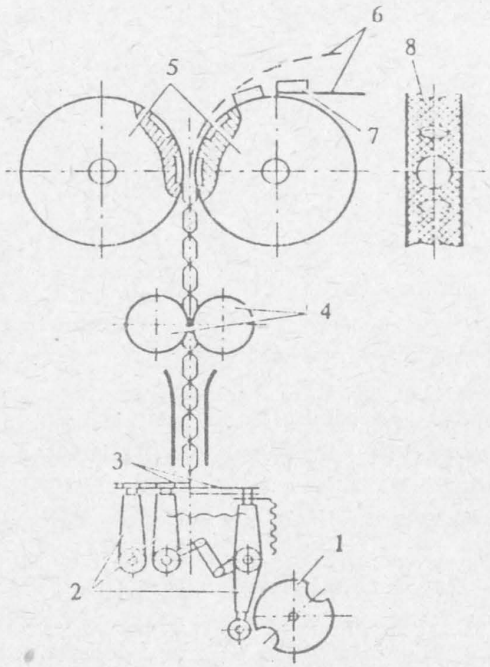


Fig. 155. Principiul de lucru al automatului de ambalare a comprimatelor în ambalaj fără contur de fag (model A1–AU2–T): 1 — camă; 2 — sistemul de pîrghii pentru acţionarea foarfecelor; 3 — foarfece; 4 — cursor; 5 — tobe de sudare; 6 — foi de celofan; 7 — comprimat; 8 — suprafaţa striată a tobelor de sudare

damentul automatelor constituie 615–1000 comprimate pe minut. Dimensiunile comprimatelor: diametrul nu mai mare de 12 mm, înălţimea 4 mm. Al doilea model de automate se deosebeşte de primul prin faptul că conţine un dispozitiv pentru numărarea ambalajelor. Automatul de tipul A1–AU2–T (fig. 155) funcţionează în modul următor. Comprimatele din buncărul supus vibraţiilor se transmit la un dispozitiv cu distanţă, care aranjează comprimatele în două rînduri la un anumit interval pe banda de celofan inferioară. Deasupra benzii de celofan se aşază banda a doua. Trecînd printre tobele de sudare, benzile de celofan se sudează, apoi se taie în ambalaje cu un anumit număr de comprimate. Atît ambalarea în contur de fag, cît şi ambalajele fără contur nu asigură o etanşeitate completă.

Conservarea comprimatelor. Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, şi dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

Capitolul 19

CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelişuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghiţire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspîndite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă şi pun în libertate conţinutul. Învelişul de gelatină poate conţine plastifianţi inerţi, agenţi tensioactivi, conservanţi, coloranţi şi pigmenţi. Actualmente deosebim de asemenea şi capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri şi comprimate, în capsule substanţa activă şi eventual aditivii sînt neaglomeraţi, ceea ce permite punerea în libertate a conţinutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelişului.

Scopul iniţial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut şi uşurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanţelor corespunzătoare şi o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereţilor. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi şi capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovulară, alungită sau cilindrică şi au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanţe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1–0,2 ml cu soluţii uleioase sînt numite uneori perle *(perla gelatinosae),* iar cele cu gît alungit – tubatine *(tubatinae),* din care este uşor expulzat conţinutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcţie de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obţinute prin scufundare (imersie); capsule ştanţate; capsule obţinute prin picurare.

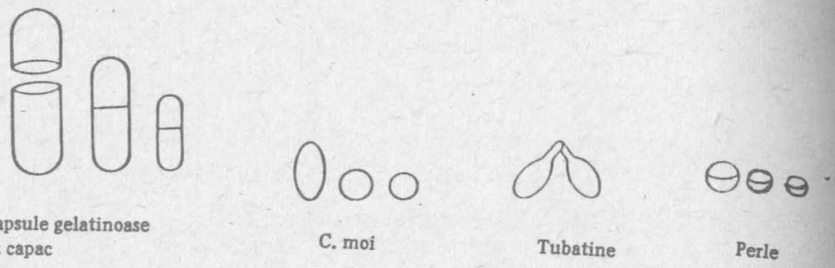


Fig. 156. Forma capsulelor gelatinoase

19.1. SCURT PARCURS ÎN ISTORIA DEZVOLTĂRII CAPSULELOR

Capsula vine din latineşte, *Capsula,* ceea ce înseamnă "înveliş, cutie, membrană". Încorporarea medicamentelor în înveliş demult frămînta atenţia savanţilor.

Primele informaţii în acest domeniu datează din 1833. Acesta a fost patentul farmaciştilor Mothes şi Dublanc din Paris, care au folosit o metodă originală pentru prepararea capsulelor gelatinoase moi prin scufundarea săculeţelor de piele, pline cu mercur (care aminteau forma capsulelor), în gelatină topită.

În 1848 englezul James Murdock a descris tehnologia preparării capsulelor tari cu capac.

În 1877 în S.U.A. Hubel a construit un automat pentru prepararea capsulelor prin metoda imersării şi pentru prima dată au fost preparate capsule în cantităţi enorme.

În 1933 au fost deschise primele uzine de fabricare a capsulelor la firma americană "Scherer", în Detroit.

O atenţie deosebită a fost acordată capsulelor în anii 50, cînd au fost descoperite şi introduse pe larg în medicină antibioticele cu miros neplăcut şi gust amar. Prepararea industrială a capsulelor în aceşti ani a crescut simţitor, mai ales în S.U.A., Anglia, Japonia, Germania şi se dezvoltă cu paşi însemnaţi în prezent.

Actualmente producerea internaţională a capsulelor a atins un nivel deosebit. Bunăoară, după datele firmei suedeze "Capsugel", anual în lume se prepară peste 60 miliarde capsule, din care mai mult de 20 miliarde revin celor moi. Numai firma "Leiner" din Anglia livrează anual peste 300 mln. capsule gelatinoase moi, mai mult de 60 denumiri, uzina "Slough" din S.U.A. – 4 miliarde capsule gelatinoase tari. În S.U.A. se folosesc îndeosebi capsule tari, în Europa, invers – cele moi.

Industria farmaceutică livrează în capsule gelatinoase tari următoarele antibiotice: tetraciclina, clortetraciclina, levomicetina, lincomicina, natriu oxaciclina, ampicilina, rifampicina, natriu dicloxiciclina, ampioxul, antibiotice cu vitamine etc.

În capsule gelatinoase moi se produc următoarele preparate: uleiul de ricin, olimetina, extractul de ferigă, vitaminele A şi E etc.

19.2. PREPARAREA GELATINEI

Pentru prepararea gelatinei se foloseşte îndeosebi materia primă ce conţine colagen. Acestea sînt oasele, ligamentele, cartilajele vitelor mari cornute şi pielea de porc. Vîrsta animalelor trebuie să fie optimă: 1,5 ani pentru porci, 2–3 ani pentru bovine. Cu mărirea vîrstei animalelor randamentul, vîscozitatea şi temperatura de topire a gelatinei se micşorează.

În dependenţă de metoda prelucrării materiei prime se deosebesc două metode de preparare a gelatinei: bazică şi acidă. Gelatina prelucrată prin metoda acidă cu punctul izoelectric la pH 7–9 se numeşte tip A. Gelatina obţinută prin metoda bazică a materiei prime este cunoscută ca tip B cu punctul izoelectric la pH 4,7–5.

Mai răspîndită este gelatina bazică. Metoda bazică de preparare include două etape: etapa cenuşăririi şi etapa denaturării proteinelor. În prima etapă materia primă fragmentată ce conţine colagen se cenuşăreşte multe zile – prin prelucrare cu soluţie de calciu hidroxid pentru separarea grăsimilor, proteinelor balast, micopolizaharidelor. Materia primă ce conţine colagen se afînează, are loc hidroliza grupelor amide de colagen, formînd amoniac şi descompunerea hidrolitică a colagenului – destrucţia internă ca rezultat al descompunerii parţiale a legăturilor polipeptide ale colagenului în altele mai scurte.

În etapa a doua semifabricatul cenuşărit se spală cu apă, se acidulează puţin şi se fierbe la temperatura 60–95°C. Are loc denaturarea proteinelor, care este însoţită de ruperea legăturilor de hidrogen. Pentru a evita descompunerea mai adîncă a colagenului pînă la polipeptide, aminoacizi şi amine, temperatura de fierbere nu trebuie să depăşească 95°C.

Zeama de gelatină se filtrează, se concentrează în aparatele sub vid, se răceşte şi se usucă. Gelatina uscată (umiditatea nu mai mare de 16%) se

macină. Dezavantajul metodei bazice este timpul îndelungat de cenușărire ce permite hidroliza puternică a colagenului pînă la produse micromoleculare, care micșorează calitatea gelatinei.

Mai modernă se consideră metoda acidă de preparare a gelatinei. Materia primă se prelucrează cu acizi diluați, făcînd-o să turgescieze mai tare, nivelul maxim este la indicele pH de 2,4. Ca și la cenușărire aici au loc procese, care stimulează afînarea colagenului (turgescierea, dizolvarea polizaharidelor etc.). Astfel, prin metoda acidă materia primă fără cenușărirea prealabilă este supusă unei acțiuni de scurtă durată a acizilor minerali și în prezența catalizatorilor de hidroliză se fierbe la 60–90°C. Metoda este mai economică și gelatina este cu un gel mai trainic și vîscozitate mai înaltă, însă cere reglarea pH-ului în limite foarte mici. În funcție de materia primă și metoda de preparare, proprietățile fizico-chimice și mecanice ale gelatinei se schimbă. După aspectul exterior gelatina reprezintă niște plăci sau granule incolore sau puțin gălbui, străvezii, fără gust și miros.

Gelatina este un produs al colagenului hidrolizat parțial – substanță pe larg răspîndită în natură, partea principală a țesutului cartilaginos.

La baza moleculei proteinice a gelatinei este catena polipeptidă, alcătuită din 19 aminoacizi, principalii dintre care sînt glicina, prolina, oxiprolina, glutamina, argina, lizina. Aminoacizii sînt legați cu legătura peptidă CO-NH.

Gelatina se caracterizează prin conținutul procentual al cenușei, azotului total și cel amid, hidroxiprolina, prolina și glicina. Conținutul hidroxiprolinei se poate considera indicele purității gelatinei, care determină proprietățile tehnologice: vîscozitatea și tăria gelului. Acești indici depind unul de altul: cu cît mai mare este tăria gelului, cu atît mai mare este vîscozitatea și temperatura de topire, și de asemenea proprietatea gelatinei de a absorbi apa prin turgesciere. De menționat că vîscozitatea, spre deosebire de temperatura de topire, depinde de masa moleculară a gelatinei. Conținutul cenușei probelor de gelatină și transparența relativă sînt invers proporționale.

La prepararea capsulelor se acordă o mare atenție calității gelatinei. Foarte însemnați sînt așa indici ca vîscozitatea și micșorarea vîscozității, tăria gelului, pH-ul, mărimea particulelor de gelatină, transparența, substanțele reducătoare, impuritățile anorganice, puritatea bacteriologică etc.

Tăria gelului determină duritatea membranei capsulei. Culoarea gelatinei influențează culoarea capsulelor; calitățile cele mai înalte sînt colorate în slab gălbui. Un indice însemnat este pH-ul gelatinei, deoarece în dependență de acesta se schimbă stabilitatea nuanței culorii și vîscozitatea gelului. Substanțele reducătoare trebuie strict limitate, deoarece reacționează cu coloranții, schimbînd culoarea.

Cerințele și indicii mai însemnați ai gelatinei sînt: vîscozitatea nu mai mică de 3,3°E; micșorarea vîscozității nu mai mult de 20% la temperatura de 40°C timp de 24 ore; tăria gelului nu mai puțin de 1500 g, mărimea optimă a pH-ului 5,2–5,7; mărimea și omogenitatea particulelor de la 0,5–3,5 (nu mai mari de 5 mm); lipsa impurităților și a diferitelor fragmente metalice; invazia microbiană redusă.

19.3. PREPARAREA CAPSULELOR PRIN IMERSIE

Este un procedeu clasic în care operația se realizează în patru stadii de lucru: prepararea masei gelatinoase; obținerea capsulei; umplerea capsulei; închiderea capsulei. Se lucrează manual sau semiautomat, folosind forme metalice.

Marea majoritate a formulelor sînt constituite din gelatină, glicerină și apă. Cantitățile pot varia în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei și mai ales de vîscozitatea soluțiilor. Desigur că proporția de gelatină este determinată și de forma, mărimea și mai ales rigiditatea pereților capsulelor. Unele formule prevăd prezența unui conservant, colorant etc.

Exemple de formule

Componentele	Tipuri de capsule		
	Moi	Semimoi	Semidure
Gelatină	41,1	43,5	47,6
Glicerină	30,1	24,6	17,5
Apă	28,8	31,9	34,9

Procesul este bazat pe următoarele operații (fig. 157): 1) prepararea masei gelatinoase; 2) prepararea pereților capsulelor deschise la un capăt; 3) umplerea capsulelor; 4) sudarea; 5) controlul capsulelor; 6) uscarea capsulelor; 7)lustruirea și spălarea; 8) regenerarea capsulelor rebutate.

Prepararea masei gelatinoase. Se cîntăresc (1) toate ingredientele conform prescripției într-un reactor închis (2), înzestrat cu cămașă de apă, regulator automat al temperaturii, malaxor-ancoră și cu palete, se introduc apa și glicerol. Temperatura amestecului se aduce la 70–75°C, se adaugă o cantitate calculată de conservant (nipagin și nipasol) și se dizolvă punînd în funcție malaxorul. Temperatura apei se ridică la 82–84°C, se adaugă gelatina și se

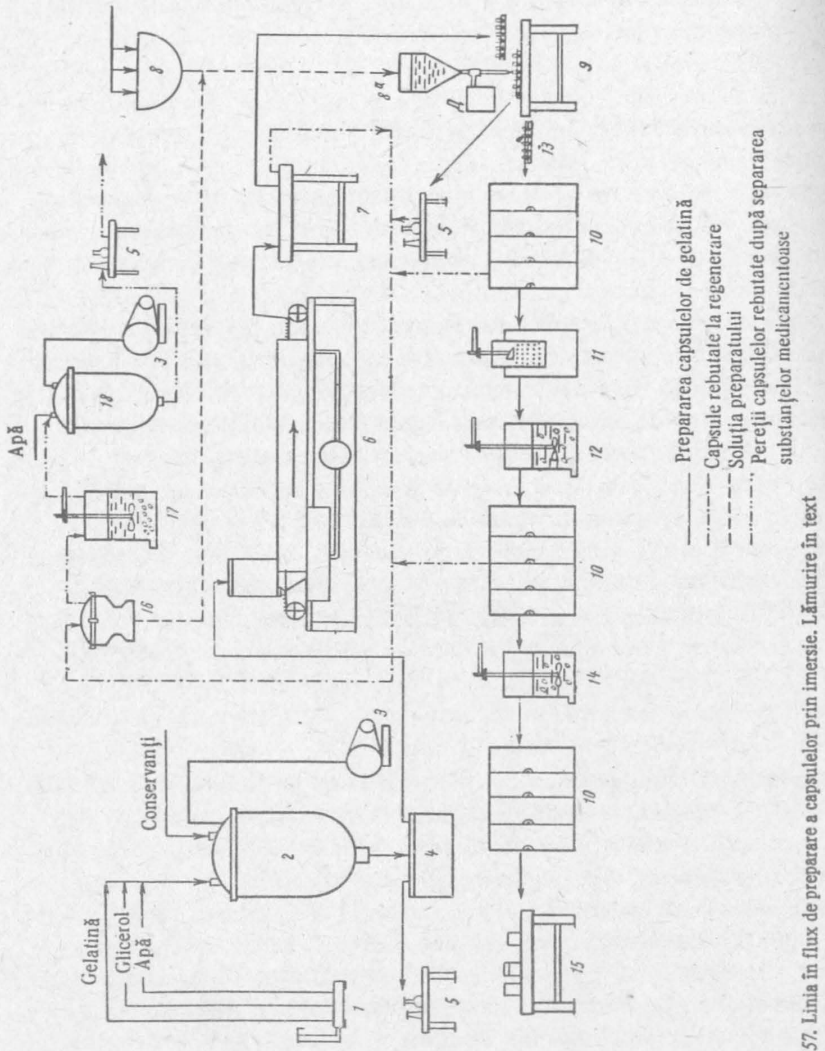


Fig. 157. Linia în flux de preparare a capsulelor prin imersie. Lămurire în text

amestecă conținutul reactorului pînă la dizolvarea completă a gelatinei. Masa obținută se menține la temperatura 83–84°C timp de 2 ore, amestecînd-o continuu.

Cînd fierberea s-a terminat, pentru a înlătura aerul din amestec, la reactor se unește o pompă cu vid (3). Aspirația se efectuează mai întîi încet, conectînd și întrerupînd ventilul (robinetul) în linia cu vid pentru a exclude izbucnirea spumei masei, iar în ultimele cîteva minute, robinetul liniei cu vid se deschide complet. Înlăturarea aerului din masă are loc 15–30 min., apoi vidul se întrerupe și în reactor se dă drumul la aer. Astfel masa se lasă pe fundul reactorului. Masa gata se transferă într-un termostat special (4) și se lasă pentru stabilizare 24 de ore la 45°C. După aceasta se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5). Apoi masa se trece la linia formării capsulelor gelatinoase.

Prepararea pereților capsulelor. Masa gelatinoasă controlată după proprietățile fizico-chimice din termostat se trece în baia pentru imersie, montată pe transportorul-frigider (6), unde cu ajutorul limitatorului se menține nivelul constant al masei. Surplusul se scurge în alt termostat, care, după ce se umple, își schimbă locul cu primul, și masa din el din nou trece la imersie. Ambele termostate și baia pentru imersare sînt înzestrate cu cămăși de apă și încălzire electrică, unde temperatura (38–47°C) se menține automat cu ajutorul termoregulatorului.

Pereții capsulelor gelatinoase se formează cu ajutorul ramelor-forme de imersie. Formele reprezintă niște țăruși din duraluminiu de formă ovală (înălțimea 21 mm, diametrul 10 mm), fixați pe o ramă în număr de 28 bucăți la distanța 50 mm unul de altul.

Înainte de imersie, rama cu formele se ține în frigider 5–6 min. la temperatura de 3–8°C. Rama răcită, unsă în prealabil cu un strat subțire de ulei de piersici, se scufundă încet în baia de imersie umplută cu masa caldă, apoi lent se scoate, se lasă să se scurgă surplusul masei și se întoarce cu formele în sus, din nou se introduc în frigider pentru gelatinizare timp de 10–15 min. (concomitent ramele se mișcă pe transportor).

Înălțimea totală a învelișurilor cu tot cu gît nu trebuie să depășească 26–28 mm. În timpul gelatinizării învelișul pierde circa 1,5–2,3% apă, devine elastic. Grosimea și masa învelișului depind de temperatura de imersie, vîscozitatea masei gelatinoase, temperatura de răcire și gelatinizare. Masa învelișului trebuie să fie în limitele 0,85–0,90 g, grosimea învelișului crud – 0,5–0,6 mm. Rama răcită se scoate din frigider, învelișurile se scot manual (7), se așază pe o tablă de aluminiu, care are 12 ruiburi. Cînd se scot de pe formă,

învelişurile cu prelingeri se rebutează, cele cu bule de aer şi de asemenea rupte, se rebutează. Învelişurile rebutate trec printr-o centrifugă specială (16) pentru regenerarea de mai departe. Învelişurile aşezate pe tablă trec la umplere (9).

Umplerea capsulelor. Operaţia se face prin diferite procedee, în dependenţă de starea de agregare a substanţei active şi de numărul de capsule preparate.

Capsulele goale se sprijină pe suporturi speciale cu orificiul în sus. La uzină cu acest scop se foloseşte un dozator electronic propus de V.Rakov, destinat dozării lichidelor cu diferite vîscozităţi, preparate în vas (8).

Dozatorul înzestrat cu tuburi de cauciuc are la extremitate pipete pe care laborantul le introduce în capsulele goale. Dozarea se face automat. După umplere capsulele gelatinoase imediat trec la sudare (productivitatea umplerii capsulelor cu ajutorul dozatorului – 5000 capsule pe oră).

Sudarea capsulelor. Această operaţie se efectuează direct pe suportul (13) unde sînt aşezate capsulele cu ajutorul ciocanului electric de lipit. Fiind încălzit pînă la 55–65°C, ciocanul manual se roteşte în jurul orificiului capsulei, îl topeşte. Masa topită închide ermetic gîtul capsulei. Calitatea sudării depinde de temperatura ciocanului, vîscozitatea masei gelatinoase, de temperatura de gelatinizare a învelişului.

Controlul capsulelor. Capsulele gelatinoase moi trebuie să fie elastice, relativ transparente, nu trebuie să aibă bule de aer sau impurităţi mecanice. Închiderea trebuie să fie netedă, rotunjită, substanţele dozate exact. Se rebutează capsulele ce curg (fiind uşor apăsate cu degetul), cu pereţi de diferită grosime, cu bule şi impurităţi mecanice. Capsulele cu defect se culeg aparte şi se trec la regenerare (16). Cele calitative se înşiră într-un strat pe o reţea, aşternută cu pergament şi se trec la uscare.

Uscarea capsulelor. Se efectuează în etuvă (10) cu un curent de aer circular forţat la temperatura 23–26°C timp de 20 ore (umiditatea aerului nu mai mult de 65%). Cu scopul uscării uniforme capsulele se amestecă din cînd în cînd. Învelişul uscat conţine 10–12% umiditate. Capsula devine ovală, se întăreşte; astfel creşte rezistenţa învelişului de gelatină.

Capsulele uscate se controlează şi se trec la lustruire. Din nou se rebutează capsulele deformate, murdare, care curg. Ele de asemenea se culeg în vase speciale şi se îndreaptă la regenerare (16).

Lustruirea capsulelor. Operaţia se face cu scopul de a obţine capsule cu suprafaţa lucioasă şi netedă şi a le reda un aspect exterior corespunzător. Pentru aceasta capsulele uscate se răstoarnă de pe reţea în granulator (11)

şi se amestecă, capsulele se rod una de alta, suprafaţa lor devine netedă. Cînd lustruirea s-a terminat, capsulele se strîng în vase speciale şi se trec la spălare.

Spălarea capsulelor. Spălarea se face cu scopul înlăturării uleiului şi a altor impurităţi mecanice de pe suprafaţa capsulelor. Pentru aceasta capsulele se introduc în vas (12), se adaugă tricloretilenă sau alcool izopropilic, se acoperă şi se amestecă timp de 5–10 min. Apoi capsulele se descarcă pe sită, se strecoară solventul, se trec pe altă sită aşternută cu pergament şi se usucă în etuvă (10). Uscarea a doua urmăreşte scopul de a înlătura restul solventului şi al umidităţii din învelişul capsulei timp de 4 ore, circulînd prin etuvă aer cu temperatura 23–26°C şi umiditatea relativă de circa 65%. După aceasta capsulele se controlează din nou vizual: rebutul se întoarce la regenerare (16), iar cele calitative – la clătire. Capsulele se clătesc cu scopul sterilizării lor în vas (14). Pentru aceasta se toarnă tricloretilenă sau alcool izopropilic şi 2–3 min. se amestecă. Apoi capsulele curate se răstoarnă pe reţele, aşternute cu pergament curat şi se usucă în etuvă (10). Uscarea a treia urmăreşte înlăturarea solventului şi atingerea umidităţii finale în înveliş de circa 8–10%. Procesul are loc timp de 1,5 ore la temperatura 20–22°C şi umiditatea relativă a aerului nu mai mult de 65%. Capsulele uscate se ambalează în recipiente sau cutii în număr diferit.

Regenerarea capsulelor. Capsulele cu defect, separate la diferite stadii tehnologice, se taie şi soluţia preparatului se separă de învelişul capsulelor prin centrifugare (16). Soluţia obţinută se analizează şi după filtrare din nou se întoarce în producţie pentru umplerea capsulelor (9).

Capsulele, eliberate de preparat, se spală minuţios cu tricloretilenă în vas (17), se încarcă în reactorul (18) destinat pentru regenerarea masei, şi se toarnă apă calculînd, ca conţinutul ei astfel să fie 67%. Conţinutul umidităţii în înveliş după spălarea lor cu tricloretilenă alcătuieşte 15–18%.

In reactor amestecul se topeşte, se amestecă pînă se obţine o masă omogenă şi se aspiră cu o pompă cu vid (3). Cînd masa s-a aspirat, sub vid se controlează proprietăţile fizico-chimice ale masei (5) şi se foloseşte la prepararea capsulelor goale. Masa regenerată de obicei se foloseşte în producţie aparte, neamestecînd-o cu cea principală.

19.4. PREPARAREA PRIN PRESARE (ŞTANŢARE)

Capsulele gelatinoase pot fi preparate şi prin includerea substanţei medicamentoase între două plăci de gelatină, care apoi sînt supuse presării.

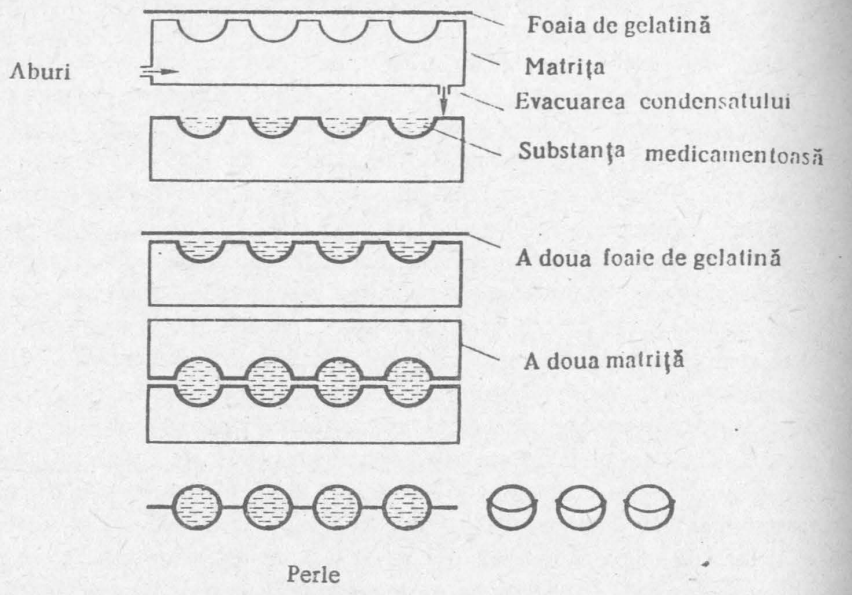


Fig. 158. Schema preparării capsulelor prin ştanţare

Principiul a fost elaborat în 1836 de Lavalle şi Thevenat, care foloseau un dispozitiv simplu format din două plăci metalice, avînd tipare emisferice.

Prima parte a procedeului presupune prepararea foilor de gelatină care se execută azi în industrie cu ajutorul unor cilindri răciţi cu apă. Foaia de gelatină se prelucrează pe o placă de metal încălzită, pe care se găsesc tipare corespunzătoare jumătăţilor de capsule. Foaia de gelatină ia forma acestor tipare. În continuare se introduce în fiecare jumătate de capsulă astfel formată substanţa medicamentoasă dozată,care este de obicei lichidă.

În industrie, umplerea se face cu pompa dozatoare. După umplere,peste prima placă se aplică a doua placă, care este simetrică cu prima şi este căptuşită în acelaşi mod cu o foaie de gelatină (fig. 158).

Cele două plăci se presează cu o presă hidraulică şi astfel se formează capsulele. Maşinile perfecţionate pot atinge un randament de 60 000 capsule pe oră.

Capsulele obţinute prin presare sînt ceva mai rigide şi, de regulă, mai mici decît cele preparate prin imersie. Cel mai des se produc capsule sferice, denumite perle. Mai rar se fabrică prin această metodă capsule ovoidale,denumite capsulene.

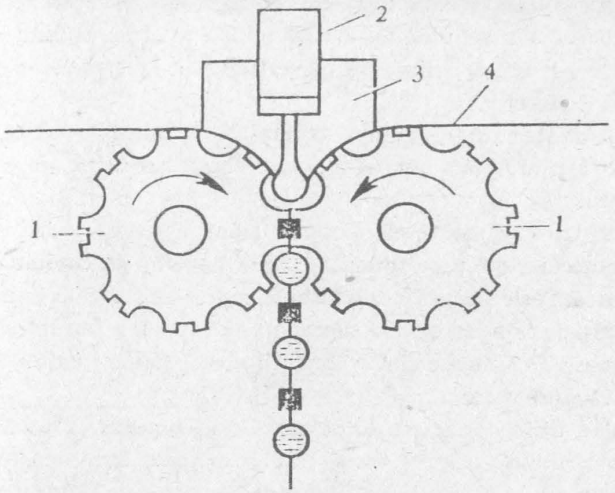


Fig. 159. Schema funcţionării unei maşini cu multe matriţe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase: 1 — tambur rotativ; 2 — dispozitiv cu piston; 3 — dispozitiv cuneiform; 4 — bandă de gelatină

Perlele obţinute prin acest procedeu pot fi recunoscute prin prezenţa unei linii mediane circulare care reprezintă locul de sudare şi prin faptul că ele sînt umplute numai pe jumătate.

O modificare a procedeului descris anterior a fost realizată în 1933 de Scherer. Plăcile au fost înlocuite cu cilindri sau valţuri rotative. Cele două valţuri au scobituri de mărimea capsulelor şi se rotesc în sens invers. Între valţuri se introduc în direcţie verticală două benzi de gelatină din care rezultă cele două jumătăţi ale capsulei şi substanţa care constituie conţinutul. Întregul proces de fabricaţie este automat.

În fig. 159 este prezentată schema funcţionării unei maşini cu matriţe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase. Valţurile-matriţă pot avea diverse forme: sferice, ovoide, lunguieţe. Soluţiile foarte vîscoase, suspensiile şi chiar pulberile pot fi introduse,dacă se adaptează sisteme de umplere adecvate.

Avantajul acestui procedeu constă în faptul că umplerea capsulelor este completă şi se exclude prezenţa aerului. Protecţia faţă de lumină poate fi obţinută prin colorarea pereţilor de gelatină. Maşinile de acest tip ating o productivitate de 100 000 capsule pe oră.

O maşină cu randamente mari este propusă de firma "Accogel", la care foile de gelatină sînt aspirate cu vid în formele aflate pe cilindri rotativi. În acest mod se pot umple substanţe pulverizate cu un randament de 25 000–60 000 capsule pe oră.

Maşina Accogel are trei cilindri separaţi: un cilindru de măsură, unul cu rol de matriţă şi al treilea pentru sigilare. Procesul de lucru are loc în patru faze distincte.

Două benzi de gelatină alimentează cilindrul-matriţă şi cel de sigilare, unde cu ajutorul vidului se formează două jumătăţi de capsule. Substanţa medicamentoasă este trecută în cilindrul de măsurare şi apoi în interiorul celor două jumătăţi de capsule, care se suprapun, sînt sudate şi ştanţate. După scoaterea din maşină, capsulele sînt tratate cu alcool stearic (pentru a nu adera între ele) şi supuse uscării.

La Uzina Chimico-Farmaceutică din Gorki funcţionează o linie deplin automatizată (firma "Leiner", Anglia), care permite fabricarea tuturor tipurilor de capsule moi prin presare. Procesul tehnologic de fabricare a capsulelor este alcătuit din următoarele operaţii: prepararea masei gelatinoase; prepararea medicamentelor pentru umplere (uleiuri, soluţii uleioase, suspensii etc.); prepararea capsulelor gelatinoase (turnarea, umplerea, ştanţarea); spălarea şi uscarea capsulelor; controlul şi ambalarea capsulelor; regenerarea deşeurilor.

19.5. CAPSULE OBŢINUTE PRIN PICURARE

Acest procedeu permite umplerea capsulelor cu lichide adecvate. Principiul constă în faptul că operaţia de umplere şi de formare a capsulelor se face concomitent. Printr-un tub interior, soluţia medicamentoasă trece într-un tub exterior care îl înconjoară pe primul, şi în care se află soluţia de gelatină. Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină care se solidifică, deoarece picăturile cad într-un mediu de primire convenabil, cum este uleiul de parafină. Mărimea capsulei poate fi modificată dacă se ajustează viteza de scurgere a soluţiei medicamentului. Acest procedeu este realizat în maşinile Globex, care au un randament de 30 000 capsule pe oră (fig. 160).

Ca substanţe active se pot folosi lichide care nu dizolvă sau nu modifică din punct de vedere fizic sau chimic pereţii capsulelor. Conţinutul poate fi de la 0,01 pînă la 0,55 g.

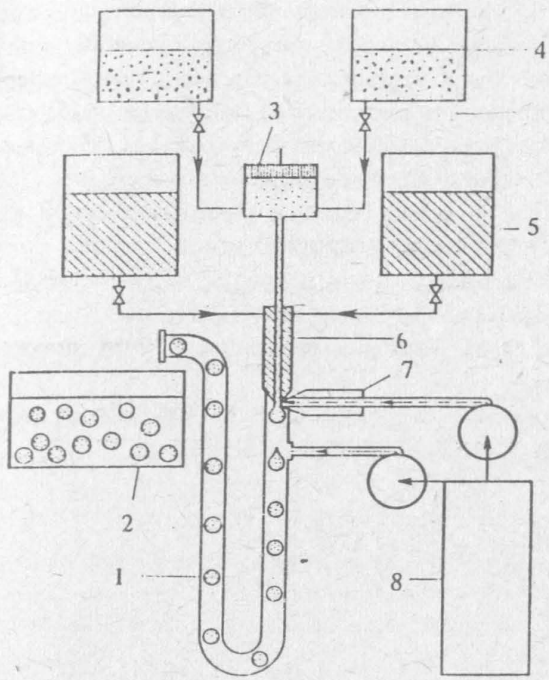


Fig. 160. Schema fabricării capsulelor gelatinoase prin picurare: 1 — refrigerent; 2 — vas cu ulei de parafină; 3 — dispozitiv de dozare; 4 — rezervor cu soluţie medicamentoasă; 5 — masa gelatinoasă topită; 6 — tubul exterior; 7 — pulsator; 8 — sistem de pompe

Metoda picurării condiţionează o dozare exactă a medicamentelor, o producere igienică şi folosirea economă de gelatină.

Prin această metodă e comod de încapsulat vitaminele A, E şi K solubile în grăsimi . Capsulele obţinute astfel se deosebesc uşor prin lipsa liniei mediane circulare.

19.6. CAPSULELE GELATINOASE TARI

Capsulele gelatinoase tari se prepară din gelatină prin imersie sau ştanţare, au forma cilindrică şi sînt formate din cîte o pereche de semicapsule cu diametre care diferă foarte puţin, cea cu diametrul mai mare servind drept capac. Aceste capsule se mai numesc şi operculate. Ele au rolul unor recipi-

ente în care se încorporează medicamentele. Capsulele operculate se obţin prin imersie, iar procesul fabricării lor decurge asemănător celor moi. Tiparele sînt cilindrice. Nivelul scufundării lor în baia de imersie depinde de numărul capsulei. Ramele întoarse invers se introduc pe banda transportorului de uscat, ce se mişcă în curentul de aer, încălzit pînă la 30°C. Capsulele uscate sînt foarte fragile şi cînd se scot de pe forme se fărîmă, de aceea ramele cu capsule turnate trec în camera umectată cu vapori (temperatura 18–20°C, umiditatea 75–85%). După umectare capsulele se scot uşor de pe forme. Mai departe cilindrii se controlează riguros şi totodată se taie la lungimea standard. Capsulele (unite) gata se culeg în cutii a cîte 100 bucăţi.

Capsulele cu capace se produc de 8 numere: dintre care primele patru sînt mai des folosite.

Capsulele operculate se produc de 8 numere, care se deosebesc după capacitatea medie, avînd următoarele caracteristici:

nr. 000 – $1{,}37 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 00 – $0{,}95 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 0 – $0{,}68 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 1 – $0{,}50 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 2 – $0{,}37 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 3 – $0{,}30 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 4 – $0{,}21 \cdot 10^{-3}$ m^3
nr. 5 – $0{,}13 \cdot 10^{-3}$ m^3

19.7. UMPLEREA CAPSULELOR

Pentru umplerea capsulelor operculate se folosesc automate ale diferitelor firme, care se deosebesc după productivitate (de la 20 pînă la 150 mii capsule pe oră) şi după exactitatea dozării (2–5%). În funcţie de capacitatea de curgere a substanţei medicamentoase automatele pot fi cu dozatoare sub formă de melc, cu cilindri, cu vid sau cu vibraţie. În automatele italiene MG–2 capsulele închise se toarnă în buncăr, iar de acolo ele nimeresc în blocul de alimentare şi orientare, care are 20 tuburi alimentatoare, aşezate circumferenţial. Capsulele orientate (fundul jos şi capacul sus) se transmit în blocul de umplere, unde cu ajutorul vidului se deschid, se umplu cu substanţe medicamentoase, se închid şi se încleie, apoi se curăţă suprafaţa externă de restul substanţelor medicamentoase şi se şlefuiesc. Schema umplerii capsulelor e prezentată în fig. 161.

În dependenţă de firma şi construcţia automatului de producţie, în funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase (pulberi, granule, microgranule, microcapsule, microcomprimate, paste, suspensii

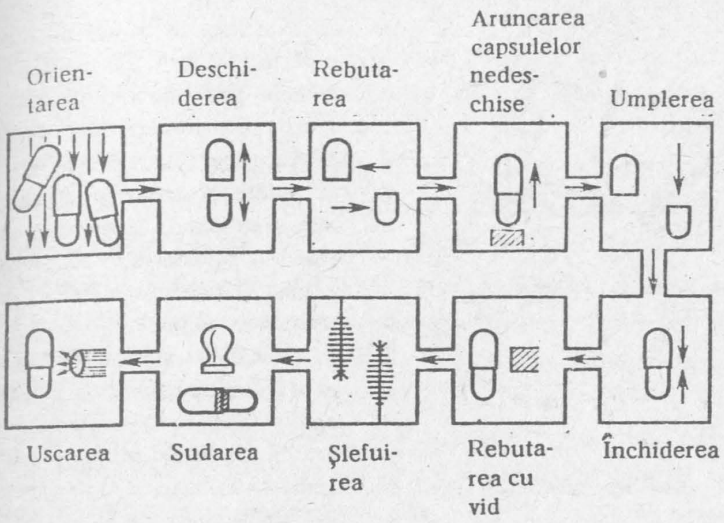


Fig. 161. Procesul de umplere a capsulelor cu substanţe medicamentoase

vîscoase etc.), automatele sînt înzestrate cu dispozitive de dozare corespunzătoare (fig. 162).

Capsulele se închid şi se eliberează din maşină în recipient. Apoi capsulele trec în altă maşină, unde se curăţă suprafaţa de rămăşiţele substanţelor medicamentoase şi se lustruiesc.

19.8. PROTECŢIA ŞI ACOPERIREA CAPSULELOR

Capsulele enterosolvente ori glutoidale *(capsulae geloduratae, capsulae glutoidales)* se deosebesc de cele gelatinoase prin aceea, că ele sînt prelucrate cu soluţie alcoolică de formalină ori vapori de formaldehidă. Astfel gelatina trece în gluten şi pierde proprietăţile de dizolvare în apă şi în acizi, dizolvîndu-se în lichide bazice.

Aşa capsule trec stomacul fără nici o schimbare şi dezagregă în conţinutul bazic intestinal (capsule "intestinale"). Prelucrarea capsulelor poate fi efectuată în exsicator, pe fundul căruia se pune o bucată de vată, îmbibată cu soluţie oficinală de formaldehidă din raportul 1 ml de soluţie la 1 l de volum al exsicatorului. Capsulele se introduc pe un disc de porţelan aşternut cu tifon

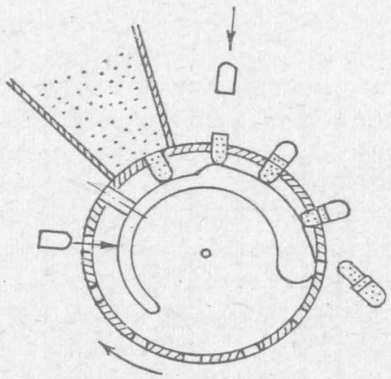


Fig. 162. Schema aparatului de umplere a capsulelor operculate

şi se menţin în vapori de formaldehidă 20–22 ore. Se cunosc şi alte metode de prelucrare (bunăoară, în soluţia alcoolică de 4% în formalină). Trebuie de folosit capsule proaspăt preparate, deoarece cu timpul capsulele glutoidale pot pierde proprietăţile de a se dizolva în sucul intestinal şi deci, pot parcurge tractul gastrointestinal neschimbate.

Învelişuri cu filme. În legătură cu mărirea nomenclaturii preparatelor care se descompun în mediu acid, în loc de capsulele glutoidale (mai des utilizate în condiţii farmaceutice), industria farmaceutică utilizează linia folosirii filmelor de acoperire stabile faţă de acizi. Cu acest scop capsulele gelatinoase dure se prelucrează cu soluţie de 5% de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă şi alcool (3 : 1) ori se adaugă acetoftalatul în masa gelatinoasă.

Pentru producerea capsulelor, stabile la umiditate, filmele se prepară din acidul stearic, polivinilacetat, monogliceride acetate.

Controlul calităţii. Se efectuează conform monografiei farmacopeice "Capsule" inclusă în FS XI, vol.2, p.143.

Determinarea masei medii. Se cîntăresc împreună 20 de capsule pline şi se determină masa medie a capsulei. Apoi se cîntăreşte fiecare capsulă aparte şi se compară cu masa medie a capsulei. Variaţiile masei la fiecare capsulă nu trebuie să depăşească ±10% de la cea medie.

Mai departe se deschid riguros aceleaşi 20 capsule, se culege cît mai bine conţinutul şi se cîntăreşte fiecare capsulă goală. Pentru capsulele moi cu conţinut lichid sau paste membrana înainte de cîntărire se spală cu eter sau alt solvent potrivit cu înlăturarea lui posterioară la aer. Se calculează masa medie a conţinutului capsulei. Dacă nu sînt alte indicaţii în monografia particulară, variaţiile în masă de la cea medie nu trebuie să depăşească ± 10%, cu excepţia a două capsule în care se permite variaţia în limitele de pînă la ±25%.

Dacă mai mult de două capsule, însă nu mai mult de şase, au variaţia de la cea medie în limitele de la 10 pînă la 25%, se determină conţinutul şi masa medie a 60 capsule, luînd un surplus de 40 capsule. Nu mai mult de

şase din 60 capsule pot avea variaţie de la masa medie mai mult de ±10% şi nu trebuie să fie nici o capsulă cu variaţia în masă mai mult de ±25%.

Amestecul conţinutului din 20 capsule ori 60 se foloseşte pentru determinarea cantitativă a substanţelor medicamentoase şi a altor indici din monografiile particulare.

Determinarea omogenităţii dozării. Pentru capsule ce conţin 0,005 g şi mai puţin substanţă medicamentoasă se controlează omogenitatea dozării. Pentru analiză se iau 30 capsule.

În fiecare din 10 capsule se determină cantitativ substanţa medicamentoasă, după indicaţia monografiei corespunzătoare. Variaţia substanţei medicamentoase poate fi nu mai mult de ±15% de la conţinutul mediu, cu excepţia unei capsule, la care se permite o variaţie de ±25%.

Dacă din 10 capsule în două conţinutul substanţei medicamentoase depăşeşte limitele mai mult de ±15%, se determină conţinutul substanţei medicamentoase în fiecare din cele 20 capsule rămase.

Nu mai mult de trei capsule din 30 pot avea variaţia de la medie mai mult de ±15%, însă nu mai mult de ±25%.

Dezagregarea. Capsulele destinate administrării interne trebuie să se dezagrege în tractul gastrointestinal. Determinarea dezagregării se face conform monografiei "Comprimate".

Dacă în monografiile particulare nu sînt alte indicaţii, capsulele gelatinoase trebuie să se dezagrege şi să elimine substanţele medicamentoase nu mai mult de 20 min. Pentru capsulele tari se recomandă de determinat dezagregarea în aparatul "coşul oscilant" lipsit de discuri.

Dacă capsulele sînt enterosolubile, ele nu trebuie să se descompună timp de două ore în suc gastric artificial şi într-o oră în suc artificial intestinal.

Înainte de administrare capsulele gelatinoase şi cele acoperite se scufundă pe cîteva secunde în apă rece, după ce se înghit, luînd apoi cîteva guri de apă.

Solubilitatea. Se face conform indicaţiei monografiei "Comprimate".

Ambalarea. Livrarea trebuie efectuată în ambalaj bine închis, ferit de umiditate.

Conservarea. Capsulele trebuie conservate în loc uscat, răcoros, conform monografiilor particulare.

Capitolul 20

MICROCAPSULE (Microcapsulae)

Microcapsulele sînt forme medicamentoase avînd dimensiuni de 1 μm – 5000 μm, constituite din substanţe active acoperite cu un film din gelatină, polimeri naturali sau sintetici. Mai răspîndite în practica farmaceutică sînt microcapsulele cu dimensiuni în limitele 100–500 μm. Tehnologia contemporană permite de a acoperi părticele cu dimensiuni mai mici de 1 μm. Particulele cu dimensiuni de pînă la 1 μm cu filme se numesc nanocapsule, iar procesul preparării – nanocapsulare.

Capsulele cu substanţe lichide sau gazoase au forma sferică, cele cu particule solide – de obicei neregulată, deoarece filmul este fin şi se fixează pe toate neregularităţile. Conţinutul substanţelor medicamentoase poate varia în limitele de 15–99% din masa microcapsulelor.

În tehnologia farmaceutică microcapsularea se foloseşte de la sfîrşitul anilor 50 – începutul anilor 60 ai secolului curent, în industria chimică, poligrafică, cosmetică şi alte ramuri – ceva mai înainte. Prin microcapsulare este mascat gustul sau mirosul neplăcut, se asigură protecţia faţă de agenţi externi şi se permite o manipulare mai uşoară a substanţelor active. Microcapsulele pot fi introduse în capsule de gelatină tari sau transformate în comprimate sau pot servi pentru realizarea de preparate cu acţiune prelungită.

Lichidele pot fi aduse sub formă de pulberi "uscate" avînd o bună capacitate de curgere. Astfel uleiurile volatile microîncapsulate sînt puse în libertate după dizolvarea învelişului de gelatină.

Microcapsularea realizează:

a) protecţia preparatelor puţin stabile la acţiunea factorilor mediului ambiant (vitamine, antibiotice, enzime, vaccinuri, seruri etc.);

b) mascarea gustului amar al medicamentelor;

c) eliminarea substanţelor medicamentoase în locul necesar al tractului gastrointestinal;

d) prelungirea acţiunii. Amestecul de microcapsule, care se deosebesc prin dimensiuni, grosime şi natura filmului, introduse în capsule operculate în complex cu granule şi substanţe pulverulente, asigură menţinerea unui nivel anumit al substanţei medicamentoase în organism şi o acţiune terapeutică eficace timp îndelungat;

e) combinarea într-un înveliş a substanţelor incompatibile între ele (folosirea filmelor de separare);

j) "transformarea" lichidelor şi a gazelor în stare "solidă".

20.1. TEHNOLOGIA MICROCAPSULĂRII

Metodele microcapsulării pot fi clasificate în trei grupe: fizice, fizico-chimice şi chimice.

Metodele fizice. În prezent cunoaştem un număr mare de metode fizice de microcapsulare – metodele drajefierii, pulverizării, prin suspendare în aer, dispersarea în lichide nemiscibile, prin extruzie, metode electrostatice ş. a. Principiul metodelor date se bazează pe depunerea mecanică a filmelor pe particulele solide sau lichide ale substanţelor medicamentoase.

Folosirea unei metode sau alteia depinde de "nucleul" microcapsulei – solid sau lichid.

Metoda drajefierii. Poate fi folosită pentru microcapsularea substanţelor medicamentoase solide. Ultimele în formă de masă omogenă cristalică (cu dimensiunile particulelor necesare) se pulverizează într-o duză cu soluţia polimerului filmului în cazanul de drajefiat. Filmul obţinut se usucă în curentul de aer cald, suflat în cazan. Grosimea stratului filmului depinde de temperatură, concentraţie şi viteza de pulverizare a soluţiei polimerului. Microcapsulele cu nucleu solid obţinute prin drajefiere se mai numesc microdrajeuri.

Metoda pulverizării. Se foloseşte de obicei pentru microcapsularea substanţelor solide, care în prealabil sînt transformate în suspensii fine. Obţinînd asemenea microcapsule, de obicei cu învelişuri grase, nucleele se suspendează în soluţia sau topitura substanţelor grase (ceară, alcool cetilic, mono- sau distearat de glicerol etc.) cu pulverizarea posterioară şi uscarea suspensiei în uscătoria pulverulentă. Microcapsulele uscate au dimensiuni de 30–50 μm.

Metoda dispersării în lichide nemiscibile. Se foloseşte pentru capsularea substanţelor lichide. Bunăoară, metoda picurării, folosită pentru obţinerea capsulelor moi, poate fi folosită şi pentru microcapsule. Pentru aceasta viteza de scurgere a apei în ţeava exterioară trebuie să fie atît de mare (de exemplu, 4,73 l/min.), în comparaţie cu viteza mişcării substanţei medicamentoase lichide şi a substanţei peliculogene topite (de exemplu, 30 ml/min.), pentru ca curentul de apă să rupă picături cu dimensiuni necesare.

De obicei, această metodă tehnologic se efectuează astfel. Emulsia caldă a soluţiei uleioase a substanţei medicamentoase stabilizată cu gelatină (emulsia de tipul U/A) se dispersează în ulei de vaselină răcit cu ajutorul unui malaxor. În urma răcirii picăturile fine se acoperă repede cu o peliculă rece de gelatină. Sferele răcite se separă de la parafina lichidă, se spală cu solvent organic şi se usucă. Mărimea microcapsulelor, obţinute astfel, variază în limitele 100–150 μm.

Com. 178

E.M.Diug şi colaboratorii,folosind metoda dispersării în lichid nemiscibil, au obţinut microcapsule cu novocainamidă cu cedare lentă a principiului activ destinate utilizării ca medicament antiaritmic la pacienţii cu activitate scăzută a enzimei N – acetiltransferaza.

Administrarea acestor microcapsule în comprimate permite de a menţine la un nivel stabil concentraţia plasmatică a novocainamidei.

Prepararea prin suspendare în aer. Pulberea substanţei active este dusă într-o cameră de acoperire şi suspendată de un curent de aer ascendent. În acelaşi timp se injectează o dispersie fină a soluţiei de acoperire. Cînd particulele acoperite ating o anumită mărime,ele se depun şi sînt colectate.

Mărimea microcapsulelor depinde de gradul de fineţe a pulberii supuse microcapsulării, natura şi cantitatea produsului de acoperire, vîscozitatea soluţiei, viteza şi temperatura curentului de aer.

Această metodă se foloseşte în aparate, construcţia principală a cărora este asemănătoare cu SP–30 şi SG–30, utilizate la producerea comprimatelor şi granulelor (fig. 163).

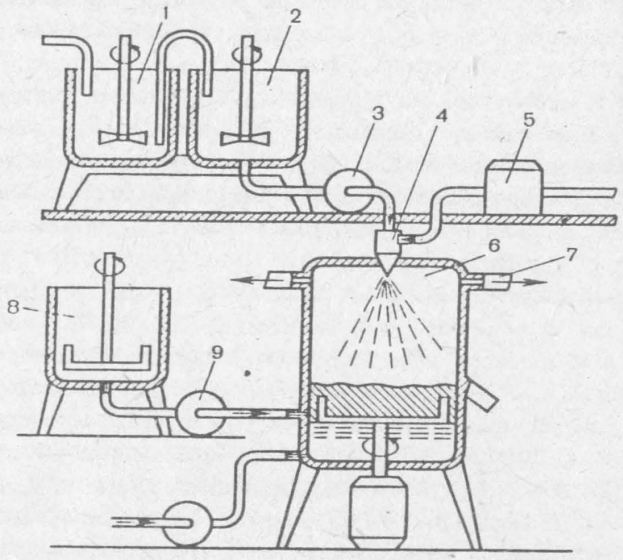


Fig. 163. Principiul de lucru al sistemului pentru prepararea microcapsulelor prin metoda depunerii în pat fluid. Lămurire în text

Substanţa medicamentoasă se dizolvă sau se emulsionează la încălzire cu malaxoare în soluţia apoasă a substanţei peliculogene (1) şi (2). Soluţia încalzită cu pompa (3) se trece la dispozitivul de pulverizare (4) şi se pulverizează în cameră (6) sub acţiunea aerului comprimat sau a unui gaz, care se alimentează din rezervor (5). În partea inferioară a camerei se găseşte pulberea care se suspendează în aer şi trece prin grătare. Aerul prelucrat este înlăturat prin ştuţ (7). Picăturile de lichid, nimerind pe suprafaţa particulelor sispendate,se întăresc şi sînt evacuate din cameră. În cameră se instalează un malaxor orizontal cu element de încălzire pentru o amestecare mai intensă a pulberii, care se alimentează din rezervor (8) cu pompa (9).

Microcapsulele obţinute au o formă sferică şi dimensiuni egale, care depind de vîscozitatea şi de tensiunea superficială a soluţiei pulverizate şi de caracteristicile dispozitivului întrebuinţat.

Metoda microcapsulării cu ajutorul centrifugării. Sub acţiunea forţei centripete particulele substanţelor medicamentoase (solide sau lichide) capsulate trec printr-o peliculă a soluţiei substanţei ce formează învelişul, se acoperă cu ea formînd microcapsula. În calitate de material pentru filme se utilizează substanţe, soluţiile cărora au o tensiune superficială satisfăcătoare (gelatină, natriu alginat, alcool polivinilic ş. a.) şi vîscozitate optimă. De aceşti parametri depind dimensiunile şi forma microcapsulelor.

Metoda electrostatică de microcapsulare. Este una din metodele noi şi originale, elaborată în S.U.A. Sînt propuse un şir de aparate. Dimensiunile microcapsulelor obţinute sînt în limitele de la 5 pînă la 20 μm.

Metodele fizico-chimice. Principala metodă fizico-chimică este microcapsularea prin coacervare.

În prezent procedeul coacervării compuşilor macromoleculari este considerat ca formarea unui sistem bifazic în urma stratificării. Una din faze prezintă soluţia substanţei macromoleculare în solvent, a doua – soluţia solventului în substanţa macromoleculară. Soluţia mai bogată în substanţă macromoleculară deseori se separă în formă de picături de coacervat. Deshidratînd mai departe, coacervatul trece în precipitat. Apoi învelişurile picăturilor se supun întăririi pentru ridicarea rezistenţei mecanice a microcapsulelor, care se efectuează pe diferite căi (prin răcire, volatilizarea solventului etc.).

Cunoaştem coacervarea simplă şi compusă. Prima are loc ca rezultat al interacţiunii dintre soluţia unui polimer şi a substanţei (micromoleculare) medicamentoase. Coacervarea prin interacţiunea dintre doi polimeri se numeşte compusă sau complexă.

Metoda coacervării simple. Procesul formării microcapsulelor prin coacervarea simplă decurge în următoarele faze (fig. 164).

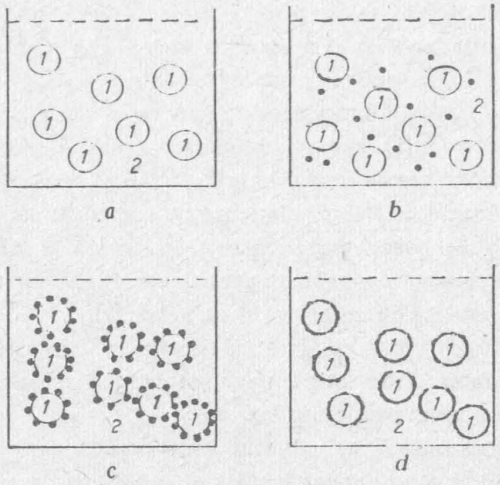


Fig. 164. Schema procedeului microcapsulării prin coacervare simplă: *a* — dispersia substanței medicamentoase 1 în soluția polimerului 2; *b* — coacervarea — formarea în soluție a fazelor cu un conținut mai mic și mai mare de polimer; *c* — "mărgele" formate din micropicături de coacervat pe suprafața picăturilor de ulei; *d* — unirea microcapsulelor coacervatului și formarea microcapsulelor

Substanța ce se încapsulează (uleiul, soluțiile uleioase ale vitaminelor, hormonilor și ale altor substanțe medicamentoase) se emulsionează în soluția de gelatină la temperatura de 50°C. Se capătă o emulsie de tip U/A cu un grad de dispersare de 2–5 μm (fig. 164, a).

În soluția substanței ce formează pelicula (ultima în sistemul dat este un mediu extern) prin amestecare continuă se adaugă soluția apoasă de natriu sulfat 20%. Proprietățile deshidratante ale natriului sulfat duc la coacervarea gelatinei. Se formează un sistem lichid eterogen cu repartizare neuniformă în el a substanței dizolvate (fig. 164, b), alcătuită din două faze – bogată și săracă în molecule ale substanței dizolvate (gelatină). Bunăoară, în soluția de 3% gelatină se formează două faze cu un conținut diferit de gelatină: în stratul de coacervat 2,02%, iar în restul – 0,98%.

Micropicăturile coacervatului o dată cu micșorarea temperaturii încep să se concentreze în jurul picăturilor de ulei, formînd mai întîi "mărgele" din micropicături de coacervat (fig. 164, c). Apoi micropicăturile se unesc, acoperind picătura de ulei cu un strat continuu subțire, la început lichid de gelatină (fig. 164, d), ce formează microcapsula.

Pentru răcirea învelișului microcapsulelor amestecul se toarnă repede într-un vas cu soluție rece de natriu sulfat (18–20°C).

Microcapsulele se filtrează, se spală cu apă cu scopul înlăturării soluției de natriu sulfat. Operația dată poate fi efectuată pe filtrul Nutsche, pe filtre-prese sau prin centrifugare.

Filmele microcapsulelor conțin 70–80% apă. Uscarea microcapsulelor se face termic (etuve convective cu poliță, aparate cu pat fluid) sau cu ajutorul adsorbenților (uscătorii cu silicagel), prin prelucrarea cu lichide deshidratante (etanol concentrat) și alte metode.

Prin metode de coacervare se pot microcapsula de asemenea substanțe medicamentoase solide, insolubile în apă (sulfanilamide, antibiotice etc.).

Metoda coacervării compuse. Coacervarea compusă este însoțită de acțiunea dintre încărcăturile pozitive și negative a doi polimeri și este inițiată de obicei de schimbul de pH. Coacervatele compuse pot fi din una, două sau trei componente. În coacervatele formate de un singur component ambii polimeri se referă la una și aceeași grupă de compuși chimici și particulele ambilor sînt amfotere (au un număr egal de încărcături pozitive și negative). În astfel de sisteme încărcăturile pozitive ale unui ion sînt atrase de încărcăturile negative ale altui ion și invers. În coacervatele cu două componente ambii polimeri prezintă compuși chimici și poartă încărcături opuse: macroionii pozitivi – macrocationi sau negativi – macroanioni.

În aceste sisteme interacțiunea are loc între compușii microcation + macroanion. Coacervatele din trei componente se formează prin amestecarea substanței amfotere, macroionului (macrocation ori macroanion) și adaosuri de săruri, ce conțin microioni (cationi și anioni).

Să urmărim pe exemplul coacervatelor, alcătuite din gelatină și gumă arabică, deci pe exemplul coacervatului din două componente, procesul formării microcapsulelor cu substanțe medicamentoase prin metoda coacervării compuse.

Se prepară soluția de gelatină de 10% (pH 8,0). În soluția de 11% de gumă arabică se emulsionează uleiul sau soluția uleioasă a substanțelor medicamentoase. Ambele lichide se amestecă cu malaxorul (temperatura amestecului fiind de 50°C pentru a preîntîmpina formarea gelului). Se adaugă soluția de natriu hidroxid pînă la pH-ul amestecului de 6,5, la care încărcăturile electrice ale ambilor polimeri devin opuse. Amestecul se diluează cu apă și soluție de acid acetic de 10%, pH-ul se coboară pînă aproximativ la 4,5. La mărimea dată a pH-ului macrocationii sînt atrași către macroanionii gumei arabice, picăturile coacervatului acoperă picăturile uleiului ce se încapsulează și formează învelișul. Pentru tanarea (dubirea) învelișului microcapsulelor se adaugă soluție de formaldehidă 37%. După întărirea învelișului, tempe-

ratura amestecului se coboară pînă la 10°C, iar pH-ul se măreşte pînă la 9,0 pentru întărirea de mai departe a învelişului. După aceasta microcapsulele se usucă şi se cern pentru separarea fracţiilor cu dimensiuni necesare.

În cazul microcapsulării substanţelor medicamentoase solubile în apă se foloseşte separarea fazei noi în mediul solventului organic, iar în calitate de material pentru înveliş – esterii de celuloză, polimerii siloxani, polivinilcloridul şi alţi polimeri.

Exemplu de microcapsulare a vitaminelor C şi B. Substanţele fin pulverizate se dispersează în soluţia substanţei ce formează filmul: acidul ascorbic în soluţia de etilceluloză dizolvată în metiletilcetonă sau acetilceluloză în acetonă, vitamina B_1 – în soluţia de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă şi hexan. Fiind adăugat treptat la aceste sisteme un sedimentator macromolecular (lichid polisiloxan), se elimină o fază nouă de dispersie, care în formă de micropicături se localizează în jurul cristalelor acidului ascorbic, unindu-se apoi într-un înveliş continuu.

Operaţiile următoare sînt obişnuite: întărirea învelişului microcapsulelor, separarea microcapsulelor de mediul de dispersie, spălarea şi uscarea.

Metode chimice. Prepararea microcapsulelor prin metoda chimică se bazează pe reacţiile de polimerizare şi policondensare la interacţiunea fazelor apă/ulei. Pentru prepararea microcapsulelor prin această metodă în ulei se dizolvă substanţa medicamentoasă, monomerul (bunăoară, metilmetacrilatul) şi catalizatorul reacţiei de polimerizare (bunăoară, peroxidul benzoil). Soluţia obţinută se încălzeşte 15–20 min. la temperatura 55°C şi se toarnă în soluţia apoasă a emulgatorului. Se formează emulsia de tipul U/A, care se ţine 4 ore pentru finisarea polimerizării. Polimetilmetacrilatul obţinut, insolubil în apă, formează în jurul picăturilor un înveliş compact. Microcapsulele formate se separă de mediul înconjurător, se spală şi se usucă.

20.2. ÎNTREBUINŢAREA MICROCAPSULELOR

În prezent un şir de substanţe medicamentoase se livrează în microcapsule: vitamine, antibiotice, substanţe antiinflamatoare, cardiotonice, antiastmatice, antitusive, somnifere, antituberculoze etc. În afară de aceasta, microcapsulele pot fi folosite în formă de spansule, comprimate, suspensii şi în capsule rectale. Se cercetează posibilitatea întrebuinţării microcapsulelor în injecţii, picături oftalmice, comprimate pentru implantare. Un interes specific prezintă emplastrele pe care este întins un strat fin de substanţe medicamentoase microcapsulate.

Microcapsularea deschide posibilităţi interesante pentru administrarea unui şir de substanţe medicamentoase, care nu pot fi realizate în formele medicamentoase obişnuite. Ca exemplu poate servi folosirea nitroglicerolului în microcapsule. Nitroglicerolul obişnuit în comprimate sublinguale sau în picături (pe o bucăţică de zahăr) posedă o perioadă de acţiune scurtă. Nitroglicerolul microcapsulat are proprietatea de a se elimina în organism treptat timp îndelungat. Foarte eficace este combinarea nitroglicerolului obişnuit cu cel microcapsulat.

20.3. NANOCAPSULE

Nanocapsulele sînt preparate cu dimensiuni de pînă la 200 nanometri care conţin soluţii apoase. Soluţia apoasă este dispersată într-un lichid hidrofob cu ajutorul unei substanţe tensioactive pînă cînd iau naştere picături de dimensiuni extrem de mici. În continuare se încorporează, continuînd agitarea, o soluţie de monomer care constituie învelişul după polimerizare. Procesul de polimerizare are loc la interfaţă în condiţii determinate.

Au fost făcute şi realizate nanocapsule cu substanţe active eventual pentru a se obţine medicamente parenterale cu efect prelungit. Aplicaţii importante se prevăd pentru realizarea de nanocapsule cu anticorpi, antigene, toxine.

Capitolul 21

DRAJEURI. MICRODRAJEURI. SPANSULE. GRANULE

Drajeuri. Drajeurile prezintă forme medicamentoase solide, destinate pentru uz intern, obţinute prin acoperirea multiplă (în straturi) a substanţelor medicamentoase şi auxiliare pe crupe (granulate) de zahăr. Astfel, toată masa drajeului se va obţine prin acoperire, pe cînd la comprimatele drajefiate se acoperă numai membrana.

Prepararea industrială a drajeurilor se efectuează în cazanele de drajefiat, construcţia cărora se modernizează continuu.

Formarea drajeurilor are loc mult mai simplu decît la drajefierea comprimatelor, ce este într-o dependenţă directă de raza circumferinţei comprimatului. Iată de ce, acoperind comprimatele, ultimele se prepară cu ajutorul dispozitivului de presare care are o suprafaţă convexă.

ratura amestecului se coboară pînă la 10°C, iar pH-ul se măreşte pînă la 9,0 pentru întărirea de mai departe a învelişului. După aceasta microcapsulele se usucă şi se cern pentru separarea fracţiilor cu dimensiuni necesare.

În cazul microcapsulării substanţelor medicamentoase solubile în apă se foloseşte separarea fazei noi în mediul solventului organic, iar în calitate de material pentru înveliş – esterii de celuloză, polimerii siloxani, polivinilcloridul şi alţi polimeri.

Exemplu de microcapsulare a vitaminelor C şi B. Substanţele fin pulverizate se dispersează în soluţia substanţei ce formează filmul: acidul ascorbic în soluţia de etilceluloză dizolvată în metiletilcetonă sau acetilceluloză în acetonă, vitamina B_1 – în soluţia de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă şi hexan. Fiind adăugat treptat la aceste sisteme un sedimentator macromolecular (lichid polisiloxan), se elimină o fază nouă de dispersie, care în formă de micropicături se localizează în jurul cristalelor acidului ascorbic, unindu-se apoi într-un înveliş continuu.

Operaţiile următoare sînt obişnuite: întărirea învelişului microcapsulelor, separarea microcapsulelor de mediul de dispersie, spălarea şi uscarea.

Metode chimice. Prepararea microcapsulelor prin metoda chimică se bazează pe reacţiile de polimerizare şi policondensare la interacţiunea fazelor apă/ulei. Pentru prepararea microcapsulelor prin această metodă în ulei se dizolvă substanţa medicamentoasă, monomerul (bunăoară, metilmetacrilatul) şi catalizatorul reacţiei de polimerizare (bunăoară, peroxidul benzoil). Soluţia obţinută se încălzeşte 15–20 min. la temperatura 55°C şi se toarnă în soluţia apoasă a emulgatorului. Se formează emulsia de tipul U/A, care se ţine 4 ore pentru finisarea polimerizării. Polimetilmetacrilatul obţinut, insolubil în apă, formează în jurul picăturilor un înveliş compact. Microcapsulele formate se separă de mediul înconjurător, se spală şi se usucă.

20.2. ÎNTREBUINŢAREA MICROCAPSULELOR

În prezent un şir de substanţe medicamentoase se livrează în microcapsule: vitamine, antibiotice, substanţe antiinflamatoare, cardiotonice, antiastmatice, antitusive, somnifere, antituberculoze etc. În afară de aceasta, microcapsulele pot fi folosite în formă de spansule, comprimate, suspensii şi în capsule rectale. Se cercetează posibilitatea întrebuinţării microcapsulelor în injecţii, picături oftalmice, comprimate pentru implantare. Un interes specific prezintă emplastrele pe care este întins un strat fin de substanţe medicamentoase microcapsulate.

Microcapsularea deschide posibilităţi interesante pentru administrarea unui şir de substanţe medicamentoase, care nu pot fi realizate în formele medicamentoase obişnuite. Ca exemplu poate servi folosirea nitroglicerolului în microcapsule. Nitroglicerolul obişnuit în comprimate sublinguale sau în picături (pe o bucăţică de zahăr) posedă o perioadă de acţiune scurtă. Nitroglicerolul microcapsulat are proprietatea de a se elimina în organism treptat timp îndelungat. Foarte eficace este combinarea nitroglicerolului obişnuit cu cel microcapsulat.

20.3. NANOCAPSULE

Nanocapsulele sînt preparate cu dimensiuni de pînă la 200 nanometri care conţin soluţii apoase. Soluţia apoasă este dispersată într-un lichid hidrofob cu ajutorul unei substanţe tensioactive pînă cînd iau naştere picături de dimensiuni extrem de mici. În continuare se încorporează, continuînd agitarea, o soluţie de monomer care constituie învelişul după polimerizare. Procesul de polimerizare are loc la interfaţă în condiţii determinate.

Au fost făcute şi realizate nanocapsule cu substanţe active eventual pentru a se obţine medicamente parenterale cu efect prelungit. Aplicaţii importante se prevăd pentru realizarea de nanocapsule cu anticorpi, antigene, toxine.

Capitolul 21

DRAJEURI. MICRODRAJEURI. SPANSULE. GRANULE

Drajeuri. Drajeurile prezintă forme medicamentoase solide, destinate pentru uz intern, obţinute prin acoperirea multiplă (în straturi) a substanţelor medicamentoase şi auxiliare pe crupe (granulate) de zahăr. Astfel, toată masa drajeului se va obţine prin acoperire, pe cînd la comprimatele drajefiate se acoperă numai membrana.

Prepararea industrială a drajeurilor se efectuează în cazanele de drajefiat, construcţia cărora se modernizează continuu.

Formarea drajeurilor are loc mult mai simplu decît la drajefierea comprimatelor, ce este într-o dependenţă directă de raza circumferinţei comprimatului. Iată de ce, acoperind comprimatele, ultimele se prepară cu ajutorul dispozitivului de presare care are o suprafaţă convexă.

Drajeurile au forma sferică. Masa lor variază în limitele de la 0,1 pînă la 0,5 g. Coloraţia drajeurilor depinde de colorant. Colorarea drajeurilor, care conţin una şi aceeaşi substanţă medicamentoasă, se colorează în culori diferite,în dependenţă de dozaj.

La producerea drajeurilor în calitate de substanţe auxiliare se folosesc zahărul, amidonul, carbonatul de magneziu bazic, făina de grîu, talcul, etilceluloza, acetilceluloza, natriul carboximetilceluloza, grăsimile hidrogenate, acidul stearic, cacaua, ciocolata, coloranţi şi lacuri alimentare. Cantitatea talcului nu trebuie să depăşească 3%, acidul stearic – 1%.

Pentru protecţia substanţelor medicamentoase de acţiunea sucului gastric drajeurile se acoperă cu filme. Pentru crearea unor asemenea filme se utilizează aceleaşi substanţe auxiliare, ca şi la producerea comprimatelor enterosolubile.

Aspectul exterior se apreciază vizual,luînd pentru aceasta 20 de drajeuri. Variaţia masei dintre diferite drajeuri nu trebuie să depăşească ±10% din masa medie. Toate celelalte analize se efectuează ca şi la comprimate. Dezagregarea trebuie să dureze nu mai mult de 30 min., dacă nu sînt alte indicaţii.

În formă de grajeuri conform farmacopeii se livrează aminazina, diazolina, unele vitamine aparte, cît şi cele combinate.

Exemple de drajeuri:

Drajeuri "Undevit" (Dragee "Undevitum"). Componenţa: retinol acetat 0,001 g (3300 UI), tiamin clorid 0,002 g, riboflavină 0,002 g, piridoxină hidrocloridă 0,003 g, cianocobalamină 0,000002 g, nicotinamidă 0,05 g, rutină 0,01 g, tocoferol acetat 0,01 g, acid folic 0,0005 g, calciu pantotenat 0,003 g, acid ascorbic 0,075 g.

Se livrează în ambalaje a cîte 50 bucăţi.

Drajeuri "Hexavit" (Dragee "Hexavitum"). Componenţa: retinol acetat 0,00172 g (5000 UI), tiamin clorid 0,002 g, riboflavină 0,002 g, nicotinamidă 0,015 g, piridoxină hidrocloridă 0,002 g, acid ascorbic 0,07 g.

Se livrează în ambalaje a cîte 20, 40, 50 şi 100 bucăţi.

Drajeuri "Revit" (Dragee "Revitum"). Componenţa: retinol acetat 0,00086 g (2500 UI), tiamin clorid 0,001 g, riboflavină 0,001 g, acid ascorbic 0,035 g.

Drajeurile se livrează a cîte 50 sau 100 bucăţi în recipiente de culoare oranj.

Microdrajeuri. Spansule. Mai sus s-a subliniat că cu scopul de a prelungi acţiunea, comprimatele pot fi obţinute din granule acoperite cu o membrană. Aşa granule se numesc microdrajeuri.

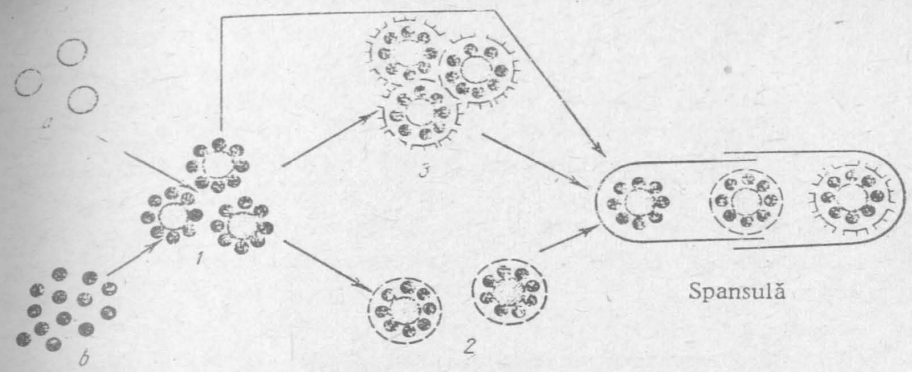


Fig. 165. Schema preparării microdrajeurilor. Lămurire în text

Una din metodele de preparare a microdrajeurilor este acoperirea substanţelor medicamentoase (fig. 165, b) în ansamblu cu substanţa aglutinantă (sirop de zahăr) pe nişte grăuncioare (a) de zahăr în cazanele de drajefiere, asemănător procedeului preparării drajeurilor obişnuite. Microdrajeurile obţinute (1) se acoperă mai apoi cu membrane, care îngreuiază dizolvarea substanţelor medicamentoase (microdrajeurile 2 şi 3).

Dacă mai departe microdrajeurile obţinute, acoperite şi neacoperite cu membrane ce au o viteză diferită de eliminare a substanţei medicamentoase, se vor amesteca într-un raport corespunzător şi acest amestec (de la 50 la 400 microdrajeuri) se va ambala în capsule gelatinoase dure, vom obţine forma medicamentoasă numită s p a n s u l ă.

Efectul prelungirii acţiunii microdrajeurilor în formă de spansulă este prezentat în fig. 166.

Se pot amesteca 3–4 şi mai multe tipuri de microdrajeuri cu timp diferit de acţiune a substanţelor medicamentoase. Pentru controlul componenţei vizuale a spansulei fiecare tip de microdrajeu se colorează în diferite culori. În spansule deseori se combină substanţe sedative şi hipotensive, nitroglicerol, somnifere, simpaticotropice şi altele. Microdrajeurile pot fi administrate nu numai în formă de spansule, dar şi în stare de suspensie în lichid. Aceasta este foarte comod, dacă se prescriu doze mari de substanţe medicamentoase.

Pentru acoperirea microdrajeurilor se folosesc membrane lipide de diferită componenţă. Viteza de difuzie a substanţelor medicamentoase prin aceste

Com. 178

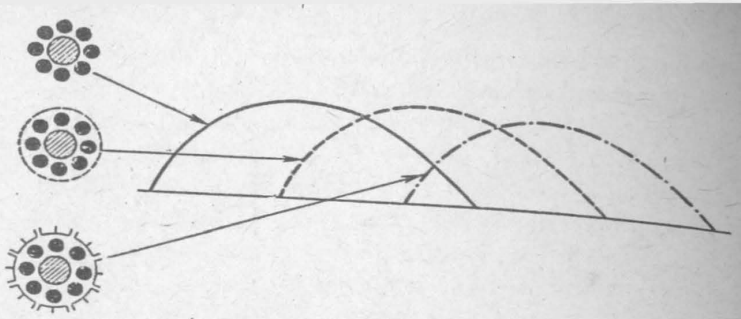


Fig. 166. Schema efectului acţiunii microdrajeurilor din spansulă

membrane depinde de natura chimică a substanţei grase şi grosimea membranei.

O metodă comodă de preparare a microdrajeurilor este suspendarea substanţei medicamentoase pulverulente într-un amestec topit de substanţe de acoperit – ceară, alcool cetilic, acid stearic etc. Această suspensie se obţine prin metoda de pulverizare. După răcire se obţin microdrajeuri cu diametrul de 30–50 μm. În dependenţă de raportul dintre substanţele medicamentoase şi cele ce formează membrana, se obţin microdrajeuri cu un termen diferit de eliberare a medicamentului. Asupra vitezei de eliberare se poate acţiona, adăugînd emulgatori (lecitină, tweenuri).

Granule

În diferite cazuri amestecurile pulverulente e raţional să fie eliberate în formă de crupe mici – grăuncioare, granule. Prin granulare se poate mări stabilitatea substanţelor care se umectează la temperatura camerei, cît şi de a asigura dizolvarea mai activă şi ameliorarea gustului unor pulberi compuse. Toate acestea au dus la apariţia unei noi forme medicamentoase oficinale – granulele.

Granulele conform FS XI sînt o formă medicamentoasă cu aspect de grăuncioare sferice, cilindrice sau neregulate, destinate pentru uz intern, alcătuite dintr-un amestec de substanţe medicamentoase şi auxiliare. Dintre cele din urmă fac parte zahărul, zahărul lactic, natriul hidrocarbonat, acidul tartric, calciul hidrogenfosfat, amidonul, dextrina, glucoza, talcul, siropul de

zahăr, alcoolul, apa, coloranţii, esenţele, conservanţii şi alte substanţe. Granulele pot fi acoperite cu membrane.

Dimensiunile granulelor (determinate prin cernere) trebuie să fie în limitele 0,2–3,0 mm. Cantitatea granulelor cu dimensiuni mai mari sau mai mici în sumă nu trebuie să depăşească 5%. Ele trebuie să fie colorate uniform. Dezagregarea granulelor durează 15 min. (în proba 0,5 g, ca la comprimate), cele acoperite cu membrane – nu mai mult de 30 min. Variaţiile admise în conţinutul substanţelor medicamentoase nu trebuie să depăşească ±10%. Cantitatea de talc nu trebuie să depăşească 3%.

Producerea pulberilor granulate de obicei nu se deosebeşte de granularea folosită la prepararea comprimatelor. Industria farmaceutică livrează: urodanul, glicerofosfatul, plantaglucida, retinolacetatul, oraza, etazolul-natriu pentru copii.

Urodanul (Urodanum). Componenţa (părţi): piperazină 2,5; hexametilentetramină – 8,0; litiu benzoat – 2; natriu benzoat – 2,5; natriu fosfat anhidru – 10,0; natriu hidrocarbonat şi acid tartric – cîte 37,5. Toate ingredientele se usucă în prealabil, se cern prin sită cu orificiile 0,6 mm şi se amestecă în ordinea următoare: litiul benzoat, natriul benzoat, piperazina (amestecarea 10 min.), hexametilentetramina (amestecarea 15 min.), natriul fosfat (amestecarea 20 min.), natriul hidrocarbonat şi acidul tartric (amestecarea 25 min.). După analiză la masă se adaugă 30 părţi după volum alcool 96% şi se amestecă pînă se obţine o masă plastică uniformă. Masa obţinută se granulează obişnuit prin granulator. Granulatele umede se usucă la 70–80°C pînă dispare mirosul de alcool. Granulele finite se ambalează cîte 100 g în flacoane.

Glicerofosfatul. Componenţa (părţi): calciu glicerofosfat – 10, natriu glicerofosfat – 2, zahăr – 88. Amestecul de pulbere se umectează cu apă, după ce masa se granulează şi se usucă.

Capitolul 22

FORME MEDICAMENTOASE GAZOASE

Dintre formele medicamentoase gazoase trebuie de menţionat, în primul rînd, acele substanţe medicamentoase, care după starea agregativă prezintă gaze (oxigenul, carbonul dioxid, oxidul de azot etc.).

În reţeaua farmaceutică ele sînt puse la dispoziţie în baloane de oţel, unde se află sub presiuni mari. Baloanele sînt vopsite în culori speciale, în depen-

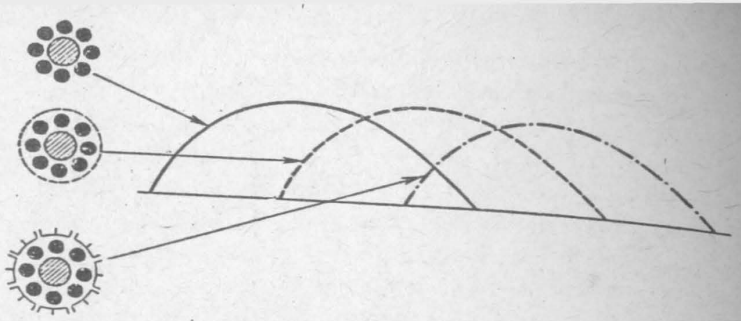


Fig. 166. Schema efectului acţiunii microdrajeurilor din spansulă

membrane depinde de natura chimică a substanţei grase şi grosimea membranei.

O metodă comodă de preparare a microdrajeurilor este suspendarea substanţei medicamentoase pulverulente într-un amestec topit de substanţe de acoperit – ceară, alcool cetilic, acid stearic etc. Această suspensie se obţine prin metoda de pulverizare. După răcire se obţin microdrajeuri cu diametrul de 30–50 μm. În dependenţă de raportul dintre substanţele medicamentoase şi cele ce formează membrana, se obţin microdrajeuri cu un termen diferit de eliberare a medicamentului. Asupra vitezei de eliberare se poate acţiona, adăugînd emulgatori (lecitină, tweenuri).

Granule

În diferite cazuri amestecurile pulverulente e raţional să fie eliberate în formă de crupe mici – grăuncioare, granule. Prin granulare se poate mări stabilitatea substanţelor care se umectează la temperatura camerei, cît şi de a asigura dizolvarea mai activă şi ameliorarea gustului unor pulberi compuse. Toate acestea au dus la apariţia unei noi forme medicamentoase oficinale – granulele.

Granulele conform FS XI sînt o formă medicamentoasă cu aspect de grăuncioare sferice, cilindrice sau neregulate, destinate pentru uz intern, alcătuite dintr-un amestec de substanţe medicamentoase şi auxiliare. Dintre cele din urmă fac parte zahărul, zahărul lactic, natriul hidrocarbonat, acidul tartric, calciul hidrogenfosfat, amidonul, dextrina, glucoza, talcul, siropul de

zahăr, alcoolul, apa, coloranţii, esenţele, conservanţii şi alte substanţe. Granulele pot fi acoperite cu membrane.

Dimensiunile granulelor (determinate prin cernere) trebuie să fie în limitele 0,2–3,0 mm. Cantitatea granulelor cu dimensiuni mai mari sau mai mici în sumă nu trebuie să depăşească 5%. Ele trebuie să fie colorate uniform. Dezagregarea granulelor durează 15 min. (în proba 0,5 g, ca la comprimate), cele acoperite cu membrane – nu mai mult de 30 min. Variaţiile admise în conţinutul substanţelor medicamentoase nu trebuie să depăşească ±10%. Cantitatea de talc nu trebuie să depăşească 3%.

Producerea pulberilor granulate de obicei nu se deosebeşte de granularea folosită la prepararea comprimatelor. Industria farmaceutică livrează: urodanul, glicerofosfatul, plantaglucida, retinolacetatul, oraza, etazolul-natriu pentru copii.

Urodanul (Urodanum). Componenţa (părţi): piperazină 2,5; hexametilentetramină – 8,0; litiu benzoat – 2; natriu benzoat – 2,5; natriu fosfat anhidru – 10,0; natriu hidrocarbonat şi acid tartric – cîte 37,5. Toate ingredientele se usucă în prealabil, se cern prin sită cu orificiile 0,6 mm şi se amestecă în ordinea următoare: litiul benzoat, natriul benzoat, piperazina (amestecarea 10 min.), hexametilentetramina (amestecarea 15 min.), natriul fosfat (amestecarea 20 min.), natriul hidrocarbonat şi acidul tartric (amestecarea 25 min.). După analiză la masă se adaugă 30 părţi după volum alcool 96% şi se amestecă pînă se obţine o masă plastică uniformă. Masa obţinută se granulează obişnuit prin granulator. Granulatele umede se usucă la 70–80°C pînă dispare mirosul de alcool. Granulele finite se ambalează cîte 100 g în flacoane.

Glicerofosfatul. Componenţa (părţi): calciu glicerofosfat – 10, natriu glicerofosfat – 2, zahăr – 88. Amestecul de pulbere se umectează cu apă, după ce masa se granulează şi se usucă.

Capitolul 22

FORME MEDICAMENTOASE GAZOASE

Dintre formele medicamentoase gazoase trebuie de menţionat, în primul rînd, acele substanţe medicamentoase, care după starea agregativă prezintă gaze (oxigenul, carbonul dioxid, oxidul de azot etc.).

În reţeaua farmaceutică ele sînt puse la dispoziţie în baloane de oţel, unde se află sub presiuni mari. Baloanele sînt vopsite în culori speciale, în depen-

denţă de gazul conţinut în el. Bunăoară, baloanele cu oxigen sînt colorate în albastru, cele cu carbon dioxid – în negru. Gazele din farmacie sînt livrate populaţiei în perne speciale din cauciuc înzestrate cu tuburi de cauciuc şi ajutaj, care se folosesc pentru aspirare. Toate celelalte gaze sînt transportate direct în instituţiile curative în baloane şi acolo sînt folosite în diferite scopuri în aparate speciale. Regulile de folosire (livrare, conservare) a gazelor în baloane sînt studiate în cursul de merceologie farmaceutică.

Mai tipice sînt acele medicamente, ce prezintă sisteme disperse, în care mediul de dispersie totdeauna este gazul, iar mediul dispersat pot fi atît substanţe solide (sistemul S/G), cît şi lichide (sistemul L/G). Sistemele S/G se numesc fumuri sau "smog", iar sistemele L/G – ceaţă. Deoarece în ambele sisteme substanţele solide şi lichide au de obicei o dispersie coloidală, ele se numesc "aerosoli". Formele medicamentoase gazoase de obicei includ şi aşanumiţii aerosoli-spume. Denumirea dată nu este nereuşită, deoarece aerosolii şi spumele ca sisteme aerodisperse sînt un fel de antipozi.

În primul caz faza dispersată o prezintă părticelele lichide sau solide, în al doilea – gazul (aerul). Mediul de dispersie la aerosoli serveşte gazul (aerul), la spume – lichidul. Cu alte cuvinte, spuma este un sistem de G/L. Aerosolii prezintă sisteme disperse fără structură, spumele – conglomerate unitdispersate. În aerosoli particulele uşor se mişcă, în spume ele pot doar oscila.

22.1. AEROSOLI MEDICINALI *(Aerosolea medicinales)*

Din punct de vedere fizico-chimic, aerosolii pot fi definiţi ca dispersii coloidale de particule lichide sau solide, într-un mediu de dispersie gazos (de obicei aer). În limbajul uzual prin aerosol se înţelege un ambalaj care permite folosirea produsului datorită presiunii unui gaz prin pulverizare. Energia necesară dispersării poate fi produsă de un gaz sub presiune, aflat în flacon (gaz propulsor), sau poate fi exterioară.

Norii sau ceaţa sînt aerosoli saturaţi,formaţi din particule lichide dispersate în aer. Fumul, "smogul" şi praful sînt aerosoli artificiali ce iau naştere prin dispersare sau condensare.

Aerosolii farmaceutici se obţin prin dispersare. Folosirea medicaţiei cu aerosoli este cunoscută din cele mai vechi timpuri. Fumigaţiile medicamentoase sau tratamentul cu vapori de ape minerale sînt menţionate de Hipocrat şi Galenus. Aerosolii moderni au fost utilizaţi prima dată în timpul celui de al doilea război mondial sub forma unor insecticide presurizate cu diclordifluormetan în flacoane de oţel. Astăzi, aerosolii farmaceutici îşi găsesc aplicaţie largă.

Aerosolii farmaceutici sînt dispersii stabile ale unor medicamente sub formă de picături de lichid sau particule solide într-un mediu gazos. Fineţea dispersiei, omogenitatea şi stabilitatea sînt caracteristicele cele mai importante.

De obicei, faza dispersată este un lichid care, deşi are o densitate mult mai mare decît gazul, picăturile lui plutesc. Acest fenomen se petrece, deoarece picăturile de lichid sînt atît de mici, încît se pot deplasa datorită mişcării browniene sau prin intermediul curenţilor de convecţie. În plus, sarcinile electrostatice de acelaşi semn provoacă respingerea particulelor şi împiedică un anumit timp reunirea şi sedimentarea. Cu toate acestea, în mod inevitabil se produce pînă la urmă coalescenţa şi depunerea particulelor.

Particulele fazei dispersate (interne) au diametrul mediu cuprins între 0,05–5 μm.

Aerosolii folosiţi ca medicament pot fi obţinuţi prin dispersarea cu vapori de apă sau cu aer sub presiune cu ajutorul duzelor şi prin dispersare cu un gaz propulsor.

Aerosolii se folosesc mai ales pentru aplicaţii în căile respiratorii, dar şi în dermatologie, în afecţiuni ORL etc.

Aerosolii ca formă medicamentoasă au un şir de avantaje. Principalul este fineţea înaltă, de care depinde îndeosebi acţiunea farmacologică a substanţelor. Aspirînd aerosolii, medicamentul nu este supus acelor transformări, care au loc fiind administrate intern, deci lipsesc factorii ce acţionează asupra medicamentelor în tractul gastrointestinal, sucul cu fermenţii lui activi, bariera parţială a ficatului, pierderile medicamentului. Aerosolii au un şir de avantaje şi faţă de medicamentele injectabile subcutanate, intramusculare şi intravenoase; în primul rînd,lipseşte factorul durerii.

22.1.1. Aerosoli pentru inhalaţii individuale

Aerosolii pentru inhalaţii individuale pot fi obţinuţi cu diferite sisteme de inhalatoare de buzunar. Unul din cei mai simpli inhalatori de buzunar este prezentat în fig. 167.

Inhalatorul se foloseşte în felul următor. În capac (5) se toarnă pulberea pînă la semnul interior şi doza dată se toarnă în cilindru cu o sită fină, în prealabil scoasă din fund (1). Apoi în cilindrul (2) se introduce cilindrul (3) cu o sită mai rară şi ajutajul pentru inhalare (4), după ce pulberea se introduce în nas.

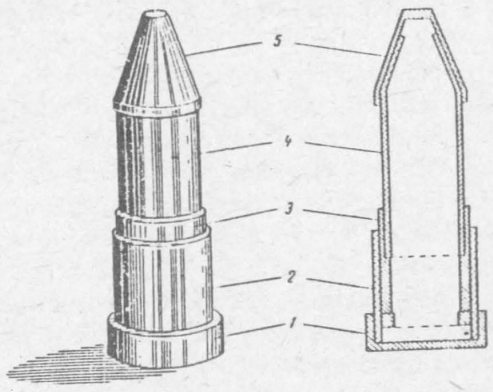


Fig. 167. Inhalator de buzunar pentru aspirarea pulberilor. Lămurire în text

Vaporii substanţelor volatile pentru inhalaţie pot fi produşi atît de lichide, cît şi de formele medicamentoase solide.

Dintre substanţele solide volatile pot fi menţionate sărurile inhalatoare, preferate pe larg în prima jumătate a sec. XIX. Principala sare inhalatoare era amoniul carbonat, care uşor se descompune în amoniac şi carbon dioxid. Amoniul carbonat se îmbiba cu substanţe aromate, uneori se umecta cu soluţie de amoniac 10% şi se livra în borcănaşe închise etanş.

Cu substanţe medicamentoase volatile se îmbibă vata sau alt material cu o suprafaţă mare, şi se livrează în formă de vată inhalatoare. Pentru întrebuinţare au fost propuse inhalatoare de buzunar.

Ingacamful. Lichidul volatil are componenţa următoare: camfor 0,3 g, mentol 0,17 g, eter metilic al acidului salicilic 0,08 g şi ulei de eucalipt 0,1 g.

Expulzarea aerosolului. Expulzarea aerosolului poate fi făcută diferit în dependenţă de tipul preparatului, solventul în care a fost dizolvată sau dispersată substanţa activă, de valvă şi mai ales de gazul propulsor.

Se deosebesc trei tipuri de expulzări: simplă, cu turbulenţă şi turbulenţa şi expansiunea particulelor dispersate. În primul caz este vorba de o condiţionare sub presiune, şi nu de un aerosol propriu-zis, preparatul fiind expulzat sub formă nedispersată. În al doilea caz particulele care au dimensiuni de 50–200 μm sînt dispersate cu turbulenţă avînd o mişcare determinată de direcţia jetului şi de tipul de valvă, de gazul propulsor. Cînd particulele dispersate sînt lichide, se vorbeşte de nebulizare, iar produsul este un aerosol de suprafaţă. În cel de al treilea caz picăturile după prima dispersare, datorită valvei, sînt supuse unei expansiuni puternice prin volatilizarea gazului lichefiat. Se obţin particule de dimensiuni de ordinul micronilor. Un astfel de produs este un aerosol uscat.

Clasificarea aerosolilor se face, de obicei, după mărimea particulelor fazei dispersate (tab. 12).

Formele medicamentoase obţinute cu ajutorul aerosolilor sînt din cele mai variate. Aerosolii adevăraţi servesc pentru absorbţia medicamentelor în

Tabelul 12

Clasificarea aerosolilor

Denumirea tipului de aerosol	Diametrul particulelor, în μm	Mişcarea în aer	
Aerosol molecular	0,01–0,1	ascendentă	pulverizare fină; stabilitate mare
Aerosol coloidal	0,1 – 5	plutire	—"—
Aerosol	8 – 25	plutire	
Spray	250 – 1000	descendentă	pulverizare umedă, stabilitate mică

căile respiratorii profunde, pentru dezinfectarea spaţiilor sau ca insecticide. Spray-urile se utilizează pentru anestezice locale, în dermatologie, pentru aplicarea locală a unor antiseptice etc. Sub formă de spray se întîlnesc numeroase preparate cosmetice.

Aerosolii adevăraţi sînt dispersiile, ale căror particule au dimensiuni sub 0,5 μm şi sînt propulsate cu gaze lichefiate. Un astfel de aerosol se obţine cu freon 12 în proporţie de 95%. Substanţa activă sau soluţia sa trebuie să fie stabilă în gazul propulsor. Soluţiile apoase nu sînt miscibile cu freonii. De aceea pentru medicamentele solubile în apă realizarea unui aerosol adevărat nu este posibilă în stare de pulbere.

22.1.2. Obţinerea dispersiei cu vapori de apă

Unele substanţe volatile pot fi transformate în aerosoli în prezenţa vaporilor de apă. Modul cel mai simplu de realizare este presarea sau turnarea acestora în apă încălzită la 65°C, cînd se produce volatilizarea după care urmează condensarea în particule fine. Inhalaţiile cu uleiuri eterice sau alte substanţe volatile se administrează sub această formă. După acelaşi principiu lucrează şi aparatele folosite pentru inhalaţii în clinici.

Generatoarele de aerosoli, folosite în spitale, sînt formate dintr-un dispozitiv de pulverizare cu aer comprimat. Doza de lichid care se administrează este împinsă printr-un tub capilar cînd rezultă picături foarte fine. Curentul puternic de aer creează o depresiune la extremitatea capilarului, antrenează lichidul şi îl transformă în picături care nu depăşesc 0,5 μm.

Aparatul este prevăzut cu un sistem de încălzire, deoarece datorită destinderii aerului comprimat produsul se răceşte.

22.1.3. Obţinerea dispersiilor cu ajutorul duzelor

O serie de dispozitive produc aerosoli cu ajutorul duzelor. Soluţiile de uleiuri eterice sau alte substanţe sînt dispersate, sufiînd un jet puternic de aer prin intermediul unui tub capilar prin care soluţia este absorbită în sus datorită vidului care se formează. Lichidul dispersat în astfel de condiţii dă picături mari. Prin plasarea unei şicane în calea jetului se formează picături mai fine. Dispozitivele construite după acest principiu se numesc nebulizoare. Jetul poate fi creat prin presarea unei pere de cauciuc sau chiar prin deformarea elastică a peretelui flaconului confecţionat din material plastic.

22.1.4. Aerosoli cu gaz propulsor

Acest tip de aerosoli sînt condiţionaţi în ambalaje ermetice din care se poate expulza conţinutul cu ajutorul unui gaz propulsor. Astfel de generatoare de aerosoli sînt recipiente rezistente cu o presiune internă definită de obicei mai sus de 2 atmosfere prevăzute cu deschideri speciale denumite valve.

Aerosolii cu gaze propulsoare oferă avantajul protejării produsului pînă la golirea lui. Printr-o formulare şi preparare corespunzătoare se pot obţine preparate stabile, eventual, lipsite de germeni. Aceste ambalaje sînt comode şi prezintă o mare eficienţă.

Un aerosol de acest tip (fig. 168) este compus dintr-un recipient (4), o valvă (1, 2), gaz propulsor (3) şi produs de distribuit (6) sub formă lichidă. Conţinutul din flacon este constituit în majoritatea cazurilor din două faze distincte: faza lichidă şi faza gazoasă. Faza gazoasă este formată din gazul propulsor, iar faza lichidă dintr-o dispersie lichidă de produs activ şi gaz propulsor lichefiat.

22.1.5. Recipiente

Generatorul aerosol este un ansamblu constituit dintr-un recipient care nu mai poate fi reutilizat, confecţionat din metal, sticlă sau plastic, care conţine un gaz comprimat sau lichefiat şi produsul de dispersat, prevăzut cu un dispozitiv care permite expulzarea conţinutului sub formă de particule lichide, solide, de spumă sau de paste. Recipientele metalice (fier, oţel, aluminiu) sînt cele mai folosite. Pentru evitarea colorării sînt lăcuite cu pelicule sau acoperite la interior cu un strat de oţel inoxidabil.

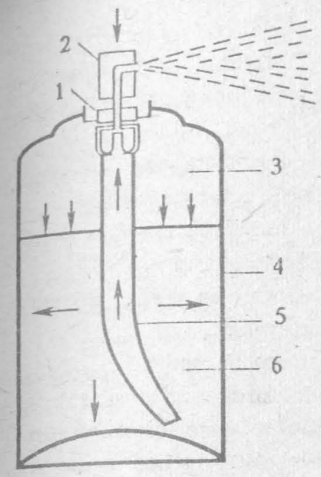


Fig. 168. Schema unui recipient aerosol: 1 — valvă; 2 — cap de pulverizare; 3 — gaz propulsor; 4 — recipient; 5 — tub plonjor; 6 — produs de distribuit

Recipientele de sticlă sînt întotdeauna acoperite cu material plastic pentru mărirea rezistenţei (polivinil clorid) şi pentru protecţie în caz de spargere.

Recipientele de plastic rezistent sînt mai puţin folosite, deoarece deşi sînt stabile la coroziune, uşoare şi economice, nu asigură stabilitatea preparatelor.

Recipientele sînt prevăzute cu o valvă care are o deschidere calibrată. Valva este elementul care asigură utilizarea conţinutului aflat sub presiune. Valva asigură o obturare etanşă a recipientului şi permite distribuţia conţinutului printr-o acţiune mecanică simplă de apăsare. Cînd apăsarea încetează, revine la poziţia închis.

Există o gamă destul de variată de tipuri de valvă, dar, în principiu, o valvă este compusă din (fig. 169) cap de apăsare (2), capsulă de sertizare (3), garnitură de cauciuc (4), tijă (6), arc (7), pungă de capron (8), tub plonjor (9) şi jiclor (5).

Capsula de sertizare reprezintă partea care fixează valva de deschidere a flaconului. Corpul valvei (1) este fixat de capsula de sertizare şi cuprinde elementele care închid şi deschid valva (jiclorul şi arcul). Este confecţionat din material plastic. Tubul plonjor permite circulaţia conţinutului de la fundul flaconului pînă la valvă. Jiclorul sau supapa face legătură între capul de apăsare şi corpul valvei. Este o piesă mobilă care asigură trecerea conţinutului din flacon prin jiclor, cînd este acţionat capul de apăsare. Resortul metalic are rolul de a deschide valva prin coborîrea jiclorului şi asigură închiderea valvei cînd apăsarea încetează. Capul sau butonul de apăsare condiţionează caracteristicile jetului prin dimensiunile şi forma orificiului.

Valvele pot fi în dependenţă de modul de eliberare a conţinutului:

– valve cu debit continuu care asigură emisiunea atît timp, cît durează presiunea pe capul de apăsare;

– valve dozatoare care eliberează o cantitate determinată de produs, indiferent de durata presiunii exercitate.

Pentru aceasta valvele sînt dotate cu o cameră dozatoare.

După tipul de cap de pulverizare, natura emisiei poate lua diferite forme:

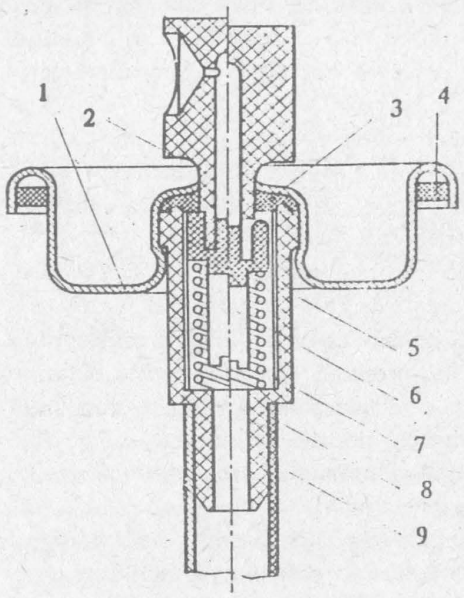


Fig. 169. Schema unei valve: 1 — corpul valvei; 2 — cap de apăsare; 3 — capsulă de sertizare; 4 — garnitură de cauciuc; 5 — jiclor; 6 — tijă; 7 — arc; 8 — pungă de capron; 9 — tub plonjor

— formă de jet localizat pentru suprafeţe mici (suprafeţe cutanate) limitate şi în stomatologie;

— formă de pensulă pentru suprafeţe cutanate mari;

— formă de ceaţă — pentru căile respiratorii;

— formă de emulsie etalată la creme, spume.

Aerosolii medicinali se obţin prin folosirea unui şir de substanţe diferite, care formează următoarele patru grupe principale: substanţe active, solvenţi, substanţe auxiliare, propulsori. Substanţele active sau medicamentoase au rolul principal în componenţa aerosolilor asigurînd astfel efectul curativ. Substanţele medicamentoase din toate grupele farmacologice pot fi folosite în calitate de substanţe active.

Solvenţii folosiţi la producerea aerosolilor pot fi substanţe organice şi apă, care servesc pentru obţinerea soluţiilor substanţelor active.

Substanţele auxiliare servesc pentru obţinerea unei forme mai apte pentru eliminarea substanţei medicamentoase. Cu ajutorul substanţelor auxiliare aerosolii pot fi obţinuţi în formă de soluţie, unguent, emulsie, liniment, film elastic, pastă, spumă. În calitate de substanţă auxiliară se folosesc tensioactivele a trei clase: anionactive, cationactive şi neionogene. Din ele fac parte, bunăoară, esterii compuşi ai glicolilor superiori şi inferiori, aminele primare alifatice, diferiţi derivaţi ai lanolinei, uleiuri vegetale şi minerale sulfonate, alcooli oxietilaţi, amide, amine, tweenuri, spanuri, esteri pe baza glicerolului, etiloleatul, cremoforul, cremolanul, triesterii pentaeritritului, celuloza microcristalină, lauraţii şi miristaţii trietanolaminei etc.

Din grupa a patra a substanţelor principale trebuie de menţionat propulsorii.

22.1.6. Propulsorii

Propulsorii constituie faza gazoasă ce este reprezentată de un amestec de gaze comprimate sau lichefiate, care exercită asupra conţinutului o presiune mai mare decît presiunea atmosterică. Propulsorii sînt forţa motrice a ansamblului presurizat care are rolul unui piston la suprafaţa conţinutului din recipient. Gazele folosite ca propulsori trebuie să fie incolore, inodore, inerte din punct de vedere chimic, neiritante, netoxice, neinflamabile, neexplozibile şi să aibă o bună capacitate de dizolvare şi un punct de fierbere mai jos de temperatura camerei.

Din punct de vedere agregativ, propulsorii se clasează în următoarele trei grupe principale: gaze comprimate, gaze lichefiate şi solvenţi organici uşor volatili.

22.1.6.1. Gaze comprimate

Gazele comprimate pot fi parţial solubile sau insolubile în produsul dispersat. Carbonul dioxid şi protoxidul de azot sînt considerate gaze parţial solubile în produs (faza lichidă). De obicei, se preferă folosirea gazelor insolubile cum sînt azotul şi argonul. În domeniul farmaceutic mai frecvent utilizat este azotul. Azotul purificat este perfect tolerat din punct de vedere chimic.

22.1.6.2. Gaze lichefiate

În cazul folosirii de gaze lichefiate, presiunea din recipient este determinată de presiunea de vapori a propulsorului, şi nu de cantitatea acestuia. De aceea presiunea rămîne constantă, menţinîndu-se echilibrul între presiunea de propulsor lichefiat şi fracţiunea în stare de vapori. Cînd se deschide valva, se evacuează o cantitate de amestec de medicament şi propulsor, dar presiunea internă rămîne aceeaşi. Propulsorii lichefiibili au un rol deosebit în asigurarea eficacităţii, putînd fi consideraţi ca făcînd parte integrantă din formulă.

Aşa cum s-a arătat la anumite tipuri de aerosoli, ruperea picăturilor are loc în două faze: la început agresiv prin ventilul valvei, apoi se produce evaporarea spontană a gazului propulsor, expansiune care duce la mărirea volumului de circa 300 ori. Gradul de rupere a picăturilor depinde de produsul activ, de propulsor, de raportul cantitativ dintre aceştia, de dimensiunile ori-

ficiului de evacuare, de valvă şi de tipul capului de apăsare. Dimensiunea particulelor este cu atît mai mică, cu cît porţiunea de gaz propulsor este mai mare. Gazele lichefiate folosite ca propulsori sînt hidrocarburi alifatice simple sau halogenate cu punct de fierbere relativ apropiat de temperatura ambiantă şi care pot fi lichefiate convenabil fie prin răcire, fie prin presiune.

Derivaţii clorofluoraţi ai metanului şi etanului sînt cei mai utilizaţi. Denumirea comercială cea mai cunoscută este de freoni. Această denumire este urmată de un număr format din trei cifre. Prima cifră din stînga reprezintă numărul de carboni minus 1 (C–1). La derivaţii metanului, cifra fiind 0, se ajunge la un număr de două cifre. Cifra a doua reprezintă numărul atomilor de hidrogen plus 1 (H + 1), iar cifra a treia numărul atomilor de fluor (F).

Diclordifluormetanul (CCl_2F_2), freon 12 sau propulsor 12 cu punctul de fierbere – 29,8°C, este cel mai utilizat, este neinflamabil şi netoxic.

Triclorfluormetanul (CCl_3F), freon 11 sau propulsor 11, are un atom de clor în plus şi unul de fluor în minus şi deci o greutate moleculară mai mare. Punctul de fierbere mai ridicat îi limitează aplicaţiile.

Diclortetrafluoretanul ($CClF_2–CClF_2$), freon 114, este de asemenea frecvent folosit.

Cu toate că iniţial compuşii clorofluoraţi au fost consideraţi netoxici, ulterior s-au semnalat unele modificări pe care propulsorii le pot provoca la nivelul plămînilor. În cantităţi mari sau după administrări abuzive aceste gaze pot determina fenomene toxice cu efect refrigerent care duc la obturarea laringelui, efecte halucinogene şi intoxicaţii la nivel cardiovascular cu urmări grave.

Utilizarea aerosolilor medicamentoşi cosmetici sau alte aplicaţii trebuie făcute cu prudenţă pentru a evita riscurile de intoxicaţie.

22.1.6.3. Solvenţi organici uşor volatili

Grupa dată de propulsori este prezentată de următoarele substanţe: vinilcloridul, etilencloridul, metilencloridul şi metilcloroformul. Ei nu sînt utilizaţi ca atare, ci numai în amestec cu freonii pentru coborîrea presiunii vaporilor saturaţi ai propulsorilor principali. Utilizarea propulsorilor compuşilor clorului este economică, însă ei distrug recipientele plastice şi cauciucul, hidrolizează, mai ales o dată cu mărirea temperaturii. Aceasta constituie cauza că clorsubstituenţii carbonului nu se utilizează pe larg la producerea aerosolilor farmaceutici.

Aerosolii medicinali, care sînt eliminaţi din recipiente în diferite forme, după modul administrării în practica curativă se clasifică în: 1) remedii ce substituie medicamentele pentru uz intern (aerosoli pentru inhalaţii); 2) remedii pentru administrarea externă.

22.1.7. Prepararea aerosolilor

Aerosolii se produc la uzine în secţii specializate, unde au loc, de obicei, trei operaţii tehnologice principale: prelucrarea substanţelor active sub formă de soluţie, suspensie etc., prepararea propulsorilor (ori amestecul lor) şi umplerea propriu-zisă a recipientelor.

Prepararea substanţelor active conform formulei are loc în reactoare închise. Preparatul gata se transferă din reactor cu pompe speciale în colector (rezervor), de unde prin scurgerea liberă sau sub presiune se trece la linia de umplere cu aparatul de dozare. Amestecul de propulsori se prepară în încăperi speciale. Operaţiile tehnologice, legate de prepararea propulsorilor, se deosebesc în dependenţă de aceea, în ce mod propulsorii se transportează la linia de umplere. Transportarea poate fi efectuată ori cu pompa, ori sub presiune cu gaze inerte – azot sau vapori de propulsori. A treia operaţie este umplerea propriu-zisă. Linia de umplere reprezintă o serie de semiautomate aparte, ori un utilaj automat, compact unit într-o linie conform consecutivităţii operaţiilor tehnologice.

Liniile de umplere a recipientelor cu aerosoli se clasifică după productivitate în linii de: 1) productivitate mică (10–25 bucăţi pe minut); 2) productivitate medie (50–70 bucăţi pe minut); 3) productivitate mare (100 de bucăţi şi mai mult pe minut).

La liniile de productivitate mare şi medie se instalează utilaj automat cu productivitate sporită.

Liniile de productivitate mică pot fi atît automatizate, precum şi în flux, folosind munca manuală.

Secţia de preparare a aerosolilor poate avea două-trei linii cu o productivitate de 20–25 milioane recipiente pe an. Majoritatea uzinelor de peste hotare au productivitatea menţionată.

Schema tehnologică de preparare a aerosolilor este prezentată în fig. 170.

Recipientele goale nimeresc la automatul (1) vibrator alimentator de tip mecanic. De la automatul alimentator recipientele nimeresc pe masa transportorului (2), asigurînd lucrul continuu al liniei. De pe masa de primire a auto-

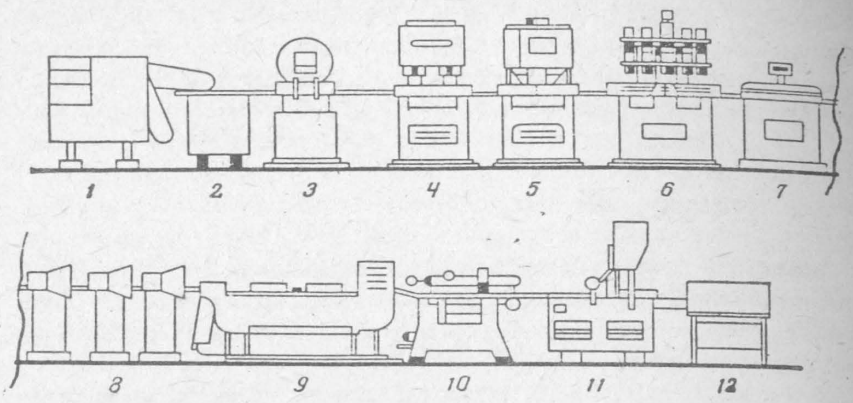


Fig. 170. Linia automată pentru producerea recipientelor cu aerosoli. Lămurire în text

matului (2) recipientele nimeresc la transportorul central şi se împing la automatul de suflare (3). Pentru umplerea dozată în recipiente a preparatelor lichide în linie este montat un automat tip rotativ (4). Preparatul alimentează prin conductă continuu automatul. Apoi în recipientul care se mişcă pe transportorul central se montează manual supapa cu tubul plonjor. Etanşarea supapei se execută la automatul rotativ (5). Pentru umplerea recipientului cu propulsor şi dozarea lui serveşte automatul rotativ (6). Propulsorul sub presiune se alimentează în automat prin conductă.

Fidelitatea umplerii se controlează la balanţele automate (7). Ambalajele cu devieri mari de la masa necesară se înlătură de pe transportor. Ambalajele controlate nimeresc la semiautomatul pentru controlul funcţionării valvei (8), apoi la instalaţia semiautomată pentru controlul recipientului şi al etanşării valvei (9), care reprezintă o cadă cu apă la temperatura 40–50°C. Etanşarea se controlează vizual. La apariţia bulelor operatorul înlătură din cadă recipientul. Din camera de uscare ambalajele,pe transportor şi o trecere specială,nimeresc pe un jgheab înclinat, care orientează ambalajul în poziţie orizontală,şi se rostogolesc la automatul de etichetare (10). Apoi recipientele din nou sînt orientate vertical şi se trec la automat (11), unde pe corpul valvei se îmbracă un capac protector.

Mişcîndu-se mai departe, recipientul nimereşte la contor (12) de unde trece pe masa de ambalare. Ambalarea produsului finit în tara de transportare se efectuează manual şi este alcătuită din următoarele operaţii: controlul lucru-

lui supapelor, îmbrăcarea capacului protector, încleierea etichetelor, aranjarea în penale a recipientelor pulverizatorului şi transmiterea la depozit. La transportare, cutiile cu preparate trebuie ferite de lovituri, căderi şi alte defecte mecanice. Ambalajele aerosolilor se păstrează la temperatura de pînă la 40°C.

22.1.8. Controlul preparatelor

Controlul aerosolilor se referă la urmărirea calităţii diferitelor părţi componente: substanţe active, propulsori, recipiente. La produsele finite se controlează: etanşeitatea şi funcţionarea valvelor, corectitudinea dozării, mărimea particulelor, presiunea, siguranţa, determinarea vitezei de emisie.

Cercetarea mărimii particulelor se face prin determinări indirecte: viteza de cădere, urmele lăsate de picături pe o anumită suprafaţă şi măsurări microscopice.

22.1.9. Aerosoli pentru căile respiratorii

Aerosolii vehiculaţi în mod adecvat în tractul respirator pentru a acţiona asupra căilor respiratorii inferioare sau superioare sînt denumiţi **aerosoli de inhalaţie.** Mărimea particulelor care se află în limitele de 0,5–10 μm, asigură un efect terapeutic optim. Administrarea medicamentelor sub formă de aerosoli poate produce un efect local asupra mucoaselor, musculaturii sau asupra florei bacteriene din căile respiratorii. Pentru tratamente pulmonare locale se folosesc antibiotice, bronhodilatatoare, anestezice etc. Bunăoară preparatul "Ingalipt" reprezintă o soluţie apoasă de sulfanilamide, antiseptice, corigente şi uleiuri eterice. Preparatele "Eukamen" şi "Kameton" conţin mentol şi uleiuri de eucalipt, camfor, ricin, măsline, soluţie alcoolică de furacilină şi cloretonă. Aerosolii pot fi utilizaţi şi pentru a produce un efect sistemic cînd substanţele active pătrund în circulaţia sanguină pulmonară şi apoi în cordul drept şi în sistemul arterial. Din acest punct de vedere administrarea de aerosoli prezintă avantaje nete faţă de tratamentul pe cale orală sau parenterală. Se pot administra pentru efect general principii active puternice, a căror doze sînt reduse: glicozide, vaccinuri, biocatalizatori sau alte medicamente care se absorb direct în sînge: vasodilatatoare, vasoconstrictoare, cardiotonice, diuretice, convulsive, stimulanţi sau depresivi ai sistemului nervos central.

22.1.10. Aerosoli pentru uz extern

Aerosolii pentru uz extern ocupă un loc deosebit şi sînt folosiţi pe larg în dermatologie, chirurgie, ginecologie etc. Teoretic şi practic toate bolile topice pot fi tratate cu aerosoli în formă de soluţie, unguente, emulsii, paste, filme elastice, deoarece se exclude contactul manual cu suprafaţa tratată, produsul din recipient este izolat de atmosferă, iar administrarea este rapidă şi comodă. Dintre aerosolii externi este răspîndit pe larg "Furaplastul".

22.1.11. Conservarea şi întrebuinţarea aerosolilor

Transportînd şi conservînd aerosolii, este necesar ca ei să fie feriţi de ciocniri şi căderi. În primul rînd, aceasta se referă la recipientele de sticlă. Avînd în vedere că conţinutul recipientelor se află sub presiune, în caz de lovire ori ciocnire poate avea loc spargerea balonului, iar schijele formate pot răni puternic faţa şi alte părţi ale corpului. La baloanele metalice prin lovire se poate pierde etanşeitatea.

Baloanele cu aerosoli trebuie păstrate departe de foc şi de aparatele de încălzit, ferite de razele solare directe. Temperatura conservării nu trebuie să depăşească 25°C. La temperaturi mai ridicate presiunea creşte şi poate avea loc explozia balonului. Primul semn de explozie a baloanelor metalice este umflarea fundului.

Şuvoiul aerosol nu trebuie îndreptat în flacără deschisă sau pe suprafaţa corpurilor supraîncălzită, în unele cazuri produsul şi propulsorul se pot aprinde, îndeosebi aerosolii cosmetici. Totodată, fiind în contact cu suprafeţe supraîncălzite, poate avea loc descompunerea produselor şi a propulsorilor, ca rezultat se formează substanţe toxice.

Este periculos cazul nimeririi stratului de aerosol în ochi. Aceasta poate duce la pierderea temporară a vederii. În aşa cazuri se recomandă de spălat imediat ochii cu apă rece.

Cînd recipientul aerosolului este pus în funcţiune, e nevoie ca ultimul să fie ţinut strict vertical. Înclinarea într-o parte sau alta, mai ales cînd în balon a rămas puţin produs, duce la consumarea propulsorului. Utilizarea recipientelor în poziţia "cu capul în jos" de asemenea duce la pierderea propulsorului, dereglarea funcţionării normale a balonului. Faptul este periculos mai ales pentru acele recipiente, la care în calitate de propulsor serveşte gazul lichefiat: numai printr-o apăsare pe capul valvei se poate scoate din funcţie

ambalajul aerosolului. Dacă este necesară folosirea ambalajului în poziţia "cu capul în jos", aceasta trebuie să fie indicat special în instrucţie şi pe etichetă.

Capitolul 23

SUSPENSII ŞI EMULSII FARMACEUTICE. LINIMENTE

Suspensiile farmaceutice prezintă forma medicamentoasă cu conţinut de substanţe lichide, solide, insolubile în mediul de dispersie lichid. La agitare suspensiile trebuie să dea o dispersie omogenă. Mărimea particulelor fazei dispersate variază între 0,1–100 μm.

Suspensiile sînt sisteme instabile termodinamic. Instabilitatea lor se manifestă atît prin tendinţa de sedimentare a particulelor fazei solide (instabilitate cinetică), cît şi prin tendinţa lor de creştere a dimensiunilor şi de modificarea gradului de dispersie (instabilitate agregativă). Suspensiile industriale trebuie să-şi păstreze omogenitatea timp de 2–3 ani.

Stabilitatea suspensiilor este influenţată de numeroşi factori, dintre care menţionăm: concentraţia fazei dispersate, dimensiunea, forma şi sarcina electrică a particulelor, creşterea cristalelor, vîscozitatea mediului de dispersie, temperatura şi agitaţia mecanică în timpul transportării etc.

Suspensiile constituie administrarea preferată pentru o serie de medicamente importante de uz intern în pediatrie, înlocuindu-se unele forme medicamentoase solide, mai greu acceptabile (pulberi, comprimate, drajeuri) şi mai dificil de dozat. Dozarea, în funcţie de vîrstă, poate fi făcută mai corect prin administrarea cu linguriţe speciale, păhărele de dozat sau sub formă de picături.

Emulsiile farmaceutice prezintă o formă medicamentoasă lichidă obţinută din două lichide nemiscibile, dispersate şi stabilizate cu ajutorul tenzidelor. Astfel, emulsiile prezintă sisteme eterogene constituite dintr-un lichid dispersat intim într-un alt lichid cu care nu este miscibil, sub formă de picături ale căror diametru este, în general, de 1–50 μm.

Recent s-a descoperit şi un tip special de emulsii denumite microemulsii sau emulsii transparente, care sînt caracterizate prin dimensiunile foarte mici ale particulelor fazei interne – circa 0,05 μm, iar lichidele, care constituie cele două faze, au acelaşi indice de refracţie. Aceste emulsii sînt destinate pentru uz intern şi sînt întotdeauna emulsii U/A.

22.1.10. Aerosoli pentru uz extern

Aerosolii pentru uz extern ocupă un loc deosebit şi sînt folosiţi pe larg în dermatologie, chirurgie, ginecologie etc. Teoretic şi practic toate bolile topice pot fi tratate cu aerosoli în formă de soluţie, unguente, emulsii, paste, filme elastice, deoarece se exclude contactul manual cu suprafaţa tratată, produsul din recipient este izolat de atmosferă, iar administrarea este rapidă şi comodă. Dintre aerosolii externi este răspîndit pe larg "Furaplastul".

22.1.11. Conservarea şi întrebuinţarea aerosolilor

Transportînd şi conservînd aerosolii, este necesar ca ei să fie feriţi de ciocniri şi căderi. În primul rînd, aceasta se referă la recipientele de sticlă. Avînd în vedere că conţinutul recipientelor se află sub presiune, în caz de lovire ori ciocnire poate avea loc spargerea balonului, iar schijele formate pot răni puternic faţa şi alte părţi ale corpului. La baloanele metalice prin lovire se poate pierde etanşeitatea.

Baloanele cu aerosoli trebuie păstrate departe de foc şi de aparatele de încălzit, ferite de razele solare directe. Temperatura conservării nu trebuie să depăşească 25°C. La temperaturi mai ridicate presiunea creşte şi poate avea loc explozia balonului. Primul semn de explozie a baloanelor metalice este umflarea fundului.

Şuvoiul aerosol nu trebuie îndreptat în flacără deschisă sau pe suprafaţa corpurilor supraîncălzită, în unele cazuri produsul şi propulsorul se pot aprinde, îndeosebi aerosolii cosmetici. Totodată, fiind în contact cu suprafeţe supraîncălzite, poate avea loc descompunerea produselor şi a propulsorilor, ca rezultat se formează substanţe toxice.

Este periculos cazul nimeririi stratului de aerosol în ochi. Aceasta poate duce la pierderea temporară a vederii. În aşa cazuri se recomandă de spălat imediat ochii cu apă rece.

Cînd recipientul aerosolului este pus în funcţiune, e nevoie ca ultimul să fie ţinut strict vertical. Înclinarea într-o parte sau alta, mai ales cînd în balon a rămas puţin produs, duce la consumarea propulsorului. Utilizarea recipientelor în poziţia "cu capul în jos" de asemenea duce la pierderea propulsorului, dereglarea funcţionării normale a balonului. Faptul este periculos mai ales pentru acele recipiente, la care în calitate de propulsor serveşte gazul lichefiat: numai printr-o apăsare pe capul valvei se poate scoate din funcţie

ambalajul aerosolului. Dacă este necesară folosirea ambalajului în poziţia "cu capul în jos", aceasta trebuie să fie indicat special în instrucţie şi pe etichetă.

Capitolul 23

SUSPENSII ŞI EMULSII FARMACEUTICE. LINIMENTE

Suspensiile farmaceutice prezintă forma medicamentoasă cu conţinut de substanţe lichide, solide, insolubile în mediul de dispersie lichid. La agitare suspensiile trebuie să dea o dispersie omogenă. Mărimea particulelor fazei dispersate variază între 0,1–100 μm.

Suspensiile sînt sisteme instabile termodinamic. Instabilitatea lor se manifestă atît prin tendinţa de sedimentare a particulelor fazei solide (instabilitate cinetică), cît şi prin tendinţa lor de creştere a dimensiunilor şi de modificarea gradului de dispersie (instabilitate agregativă). Suspensiile industriale trebuie să-şi păstreze omogenitatea timp de 2–3 ani.

Stabilitatea suspensiilor este influenţată de numeroşi factori, dintre care menţionăm: concentraţia fazei dispersate, dimensiunea, forma şi sarcina electrică a particulelor, creşterea cristalelor, vîscozitatea mediului de dispersie, temperatura şi agitaţia mecanică în timpul transportării etc.

Suspensiile constituie administrarea preferată pentru o serie de medicamente importante de uz intern în pediatrie, înlocuindu-se unele forme medicamentoase solide, mai greu acceptabile (pulberi, comprimate, drajeuri) şi mai dificil de dozat. Dozarea, în funcţie de vîrstă, poate fi făcută mai corect prin administrarea cu linguriţe speciale, păhărele de dozat sau sub formă de picături.

Emulsiile farmaceutice prezintă o formă medicamentoasă lichidă obţinută din două lichide nemiscibile, dispersate şi stabilizate cu ajutorul tenzidelor. Astfel, emulsiile prezintă sisteme eterogene constituite dintr-un lichid dispersat intim într-un alt lichid cu care nu este miscibil, sub formă de picături ale căror diametru este, în general, de 1–50 μm.

Recent s-a descoperit şi un tip special de emulsii denumite microemulsii sau emulsii transparente, care sînt caracterizate prin dimensiunile foarte mici ale particulelor fazei interne – circa 0,05 μm, iar lichidele, care constituie cele două faze, au acelaşi indice de refracţie. Aceste emulsii sînt destinate pentru uz intern şi sînt întotdeauna emulsii U/A.

Emulsiile parenterale de tipul U/A cînd sînt administrate pe cale intravenoasă pentru introducerea unor uleiuri, grăsimi, vitamine liposolubile sau de tipul A/U cînd sînt administrate intramuscular au un efect întîrziat. Pentru uz extern se folosesc, de asemenea, ambele tipuri de emulsii.

Emulsiile ca şi suspensiile au un şir de avantaje. Astfel emulsiile de uz intern constituie un mod avantajos de administrare a uleiurilor medicinale sau a altor produse lipofile, deoarece gustul fazei interne este mascat.

Emulsiile de tipul U/A sînt mai uşor absorbite. S-a demonstrat că unele vitamine liposolubile sînt mai bine absorbite pe cale orală sub formă de emulsie decît prin administrarea sub formă de soluţie uleioasă.

Administrarea externă a emulsiilor lichide de ambele tipuri permite diferenţierea acţiunii care poate fi de suprafaţă sau la nivelul straturilor interne ale pielii.

Emulsiile de tipul U/A sînt folosite pentru preparate dermatocosmetice lavabile, pe cînd cele A/U pentru preparate emoliente şi de curăţire.

Linimente sau unguente lichide se numesc formele medicamentoase, ce prezintă lichide dense ori geluri, folosite extern prin întinderea lor pe piele. Din punctul de vedere al mediului de dispersie, care are rolul de excipient, această grupă de linimente poate fi separată în linimente ce conţin uleiuri grase (olimenta) şi săpunuri (saponimenta). Din punct de vedere fizico-chimic, linimentele de asemenea sînt eterogene. Aici deosebim linimente soluţii, emulsii, suspensii şi sisteme combinate.

Cerinţa principală faţă de linimente este stabilitatea lor la transportare şi conservare timp de trei ani şi mai mulţi.

23.1. METODELE PREPARĂRII ŞI APARATAJUL

De obicei schema tehnologică de preparare a suspensiilor şi emulsiilor constă din: pregătirea componentelor iniţiale, prepararea suspensiei sau a emulsiei primare prin încorporarea substanţelor medicamentoase în faza corespunzătoare, omogenizarea, dozarea şi ambalarea.

La prepararea acestor forme medicamentoase în condiţii de uzină se folosesc următoarele procedee: 1) amestecarea; 2) forfecarea în mediul lichid; 3) micronizarea cu ajutorul ultrasunetului. Alegerea modului de preparare depinde de gradul final de dispersie, de particularităţile substanţelor iniţiale şi ale emulgatorului.

23.1.1. Prepararea

Utilajul folosit pentru prepararea emulsiilor în cantităţi mari este reprezentat de o serie de aparate care dezvoltă energia necesară pentru obţinerea unor produse stabile.

Factorul mecanic major implicat este gradul de forfecare şi de turbulenţă necesar pentru a produce o dispersare cît mai avansată a picăturilor.

Diferite mecanisme produc o agitare, a cărei intensitate este determinată de volumul de lichid, de vîscozitatea sistemului şi de tensiunea interfascială. Ultimii doi factori sînt influenţaţi de tipul de emulsie, de raportul fazelor şi de tipul şi concentraţia emulgatorilor. De aceea nu se poate folosi o singură metodă sau un acelaşi tip de aparataj pentru toate emulsiile şi suspensiile.

Fabricarea industrială a emulsiilor necesită utilaje speciale, formulări şi tehnică de lucru mai complexe pentru a asigura o stabilitate prelungită.

Emulsiile parenterale intravenoase, fabricate în condiţii de uzină, de curînd introduse în terapeutică, constituie o metodă avantajoasă de nutriţie a organismului cu substanţe, care la anumiţi bolnavi nu pot fi administrate oral.

Exemplu poate servi preparatul Lipofundin, care reprezintă o emulsie din ulei de soia rafinat, emulsionat cu ajutorul glicerolului (2,5%), care conţine particule sferice de ulei cu dimensiuni în limitele 0,1–1,0 μm.

Lipofundin S 20% conţine într-un litru 200,0 g de ulei de soia şi 15,0 g de fosfatide.

Lipofundinul se foloseşte pentru nutriţia parenterală a organismului în perioada postoperatorie, în cazuri de arsuri mari, boli infecţioase grele, în cazul ulcerului stomacal şi duodenal etc.

Un preparat analogic se produce sub denumirea Intralipid.

23.1.2. Aparatajul

Aparatele folosite în industrie trebuie să inducă în sistem o mare cantitate de energie pentru a se produce emulsii stabile. Se aplică cîteva tipuri: agitatoare mecanice, omogenizatoare, mori coloidale sau mori tip rotor-stator, aparate cu ultrasunete. Aparatele aplicate pot fi grupate în dispozitive care produc agitarea fazelor şi dau o dispersie relativ grosieră, dispozitive care duc la o dispersare mult mai avansată (omogenizatoare) în mediu lichid şi dispozitive cu ultrasunete.

Unele aparate sînt prevăzute cu diferite sisteme de amestecare pentru a intensifica forfecarea amestecului.

23.1.2.1. Agitatoare mecanice

Agitatoarele mecanice sînt dispozitive de agitare sau amestecare prevăzute cu elice şi palete care acţionează în mediul lichid. Se aplică pentru lichidele cu vîscozitate redusă. Cînd vîscozitatea linimentelor este ridicată, aceste aparate sînt ineficace.

Amestecarea cu acest tip de aparate produce o turbulenţă intensă sau provoacă încorporarea aerului, ceea ce poate produce o serie de modificări, cum sînt creşterea volumului, inducerea oxidării uleiurilor, de aceea se utilizează vidul pentru a micşora astfel de modificări.

Aceste dispozitive nu pot asigura decît o dispersare grosieră. Se utilizează pentru obţinerea unei emulsii, care apoi este supusă omogenităţii. Emulsii mai fin dispersate pot fi obţinute cu ajutorul turbinelor, care pot fi de tip închis sau deschis. Malaxoarele de tip închis sînt turbine, instalate în interiorul unui inel cu palete, înclinate sub un unghi de 45–90°C (fig. 171, c). Lichidul intră în malaxor prin baza turbinei, unde sînt nişte orificii rotunde, şi sub acţiunea forţei centrifuge se aruncă din ele prin canalele dintre peretele inelului, amestecîndu-se intens în tot volumul reactorului. Viteza de rotaţie a turbinei este de 1000–1 700 turaţii/min.

Malaxoarele de tip deschis prezintă turbine (fig. 171, a, b) cu palete drepte, înclinate sau încovoiate. Sînt dispozitive care transformă o emulsie brută, grosieră într-o emulsie fină.

Rezultatul operaţiei de omogenizare este obţinerea unor particule foarte fine şi uniforme ca mărime, dispersate omogen în faza externă. Emulsiile au un aspect corespunzător şi o stabilitate de lungă durată. Prin omogenizare vîscozitatea emulsiilor creşte.

Operaţia de omogenizare are loc în urma trecerii forţate a emulsiei grosciere prin orificii foarte mici.

23.1.2.2. Mori coloidale

În morile coloidale contemporane forfecarea are loc în mediu lichid cu ajutorul loviturii sau triturării.

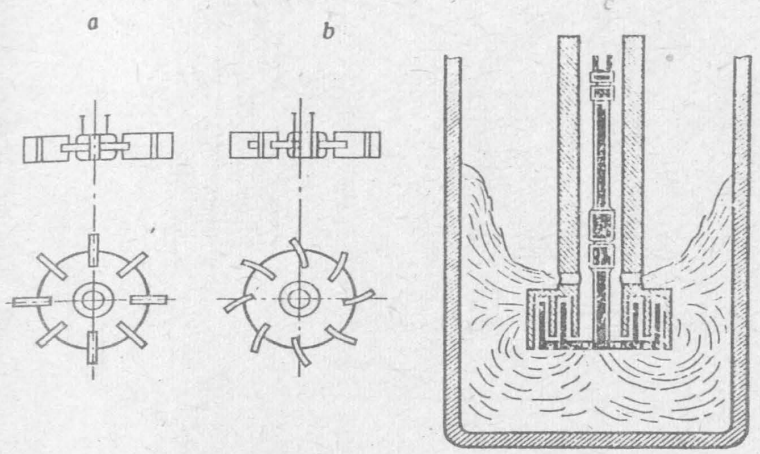


Fig. 171. Schema malaxorului cu turbină: *a, b* — de tip deschis; *c* — de tip închis

Raportul dintre faza solidă şi cea lichidă variază în limitele de la 1 : 2 pînă la 1 : 6, în funcţie de proprietăţile materialului solid ce se triturează. Triturarea coloidală este un proces compus şi puţin studiat. Cel mai mare interes în farmaceutică prezintă morile tip rotor-stator, cele cu bile şi vibrocavitaţie.

Morile coloidale tip rotor-stator realizează forfecarea prin trecerea lichidului printre cele două piese principale – un stator şi un rotor care se rotesc cu 2000–18 000 rot/min. (fig. 172).

Lichidul introdus în centrul rotorului cu ajutorul unei forţe şi forţat să treacă printre spaţiile mici dintre rotor şi stator este supus unei acţiuni de forfecare intensă care produce o dispersie foarte fină (fig. 173). Aparatul poate fi prevăzut cu un sistem de răcire. Se aplică pentru amestecuri vîscoase.

Pentru prepararea suspensiilor şi a emulsiilor ce conţin substanţe solide insolubile se folosesc aparatul cu rotor pulsator (ARP) şi diverse construcţii de mori coloidale.

În morile coloidale tip rotor cu bile (fig. 174) suspensia ce se micronizează se alimentează prin ştuţul (5) din corp (1), unde trece printre bilele (3), fixate pe rotorul (4), care se roteşte pe ax (2) şi contrapercutor (8), fixate imobil pe corp. Rîndurile bilelor sînt aranjate între rîndurile contrapercutorului corpului. Materialul triturat se evacuează prin ştuţ (6). Dacă gradul triturării este insuficient, suspensia se trece prin moară din nou. Corpul morii se răceşte. Lichidul răcitor intră prin ştuţul superior şi iese prin ştuţ (7).

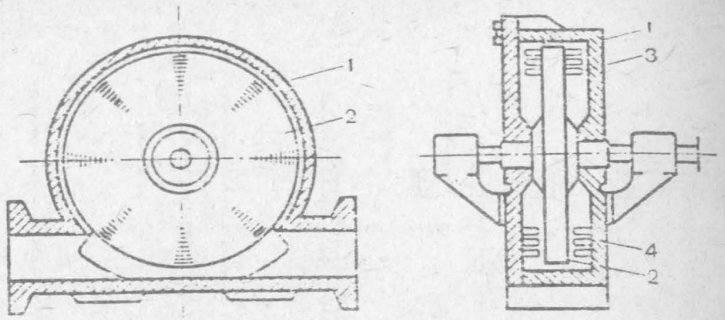


Fig. 172. Moara coloidală: 1 — corp; 2 — disc; 3, 4 — degete

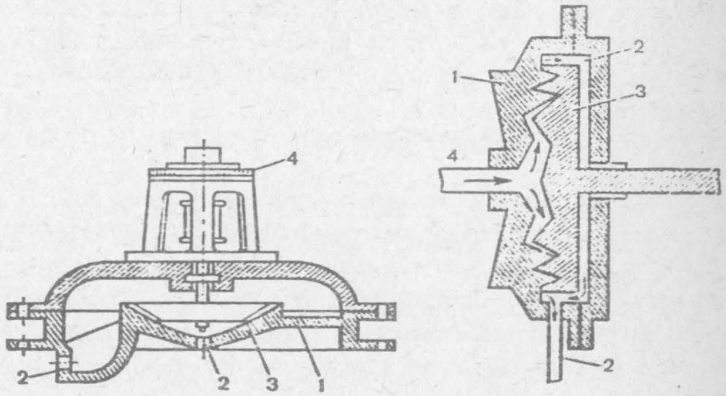


Fig. 173. Schema morilor coloidale prin fricţiune: 1 — bază cu cuib conic; 2 — deschizătură în cuib; 3 — rotor; 4 — şurub micrometric

Ca rezultat al vitezei mari de rotaţie a bilelor şi particulelor, întîlnirea lor cu contrapercutoarele în moară dezvoltă un efect de cavitaţie mărit, de aceea astfel de mori se mai numesc mori cu cavitaţie. Ele pot fi folosite de asemenea la prepararea emulsiilor. Randamentul unei astfel de mori cu diametrul rotorului de 200 şi 800 mm şi viteza de rotaţie 3000–12 000 turaţii/min. este de 100 kg suspensie pe oră.

Moara coloidală cu vibrocavitaţie este prezentată în fig. 175. Dezintegratorul constă din stator (2) şi rotor (3), aflate în corp (1). Pe suprafaţa statorului

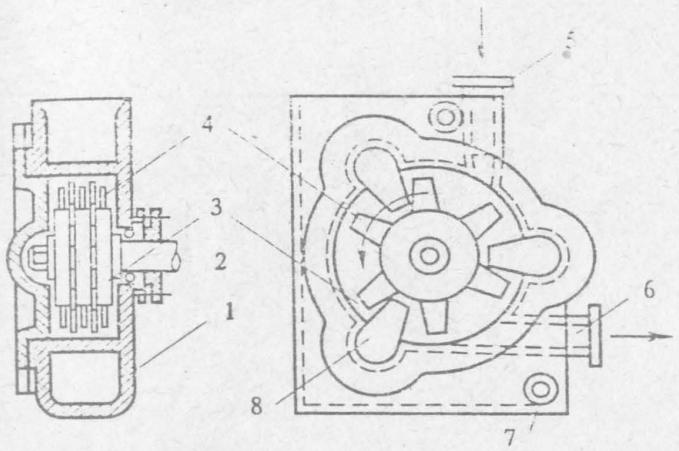


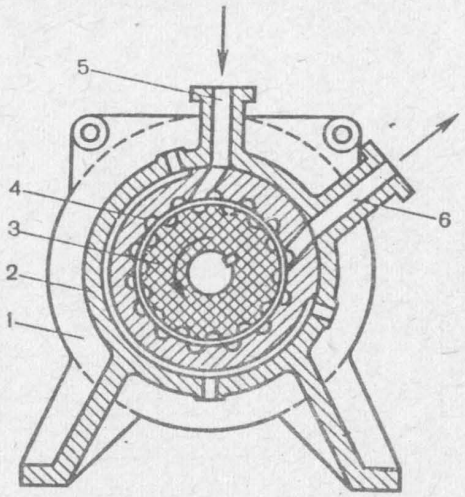
Fig. 174. Moara coloidală tip rotor cu bile: 1 — corp; 2 — ax; 3 — bile; 4 — rotor; 5 — ştuţ de alimentare; 6 — ştuţ de evacuare a suspensiei; 7 — ştuţ de evacuare a apei; 8 — contrapercutor

şi a rotorului sînt trasate nişte şanţuri (4), îndreptate transversal.

Suspensia prin ştuţul inelar nimereşte între stator şi rotor şi iese prin ştuţ (6). Cînd rotorul se roteşte cu viteza 18 000 rot/min., particulele suspensiei, mişcîndu-se de la şanţurile rotorului la şanţurile statorului, formează oscilaţii de mare frecvenţă, apropiate de cele ultrasonore, şi se triturează pînă la dimensiuni de 1 μm. Moara de asemenea poate fi răcită cu agent de răcire care trece prin manta. Productivitatea morii coloidale cu vibrocavitaţie cu diametrul rotorului 500 mm este de 500–700 kg suspensie pe oră.

23.1.2.3. Aparatul cu rotor pulsator (ARP)

Aparatul cu rotor pulsator (fig. 176) este construit din rotor (2) şi stator (4), montate în corpul aparatului (5). Marginile orificiilor cilindrului interior al statorului sînt ascuţite, iar orificiile exterioare pe cilindrii rotorului şi ai statorului au forma ovală. În spaţiul interior al rotorului şi în afara lui sînt montate cîte patru palete radiale. Amestecul ce se prelucrează se alimentează prin ştuţul de intrare (5) şi se evacuează din aparat prin ştuţul de ieşire (3). Rotorul se roteşte cu viteza de 47 turaţii/sec. cu ajutorul motorului electric.



g. 175. Moara coloidală cu vibrocavitaţie. Lămurire în text

23.1.2.4. Dispersarea ultrasonoră

Undele ultrasonore, acţionînd asupra lichidelor, emit efectul cavitaţiei, re constă în următoarele: undele ultrasonore posedă o presiune proprie upra lichidului, care se suprapune pe presiunea hidrostatică constantă, ce determină, după cum se ştie, de înălţimea lichidului şi presiunii gazelor pe prafaţa acestui lichid. Dacă în lichid se răspîndeşte o undă ultrasonoră cu esiunea de o atmosferă, atunci în momentul contracţiei presiunea sumară în hid va fi de două atmosfere. În faza dilatării presiunea ultrasonoră se prapune celei atmosferice şi presiunea totală în lichid este egală cu zero. nd amplitudinea presiunii ultrasunetului este mai mare de o atmosferă, măoară două atmosfere în momentul contracţiei lichidului, asupra lui va ţiona o presiune de trei atmosfere, iar în momentul dilatării – forţele de tindere sînt egale cu o atmosferă. Lichidele sînt stabile la contracţie şi arte sensibile la forţele de întindere, de aceea în timpul dilatării în ele se meză un număr mare de rupturi (goluri) în locurile, unde tăria lor este cşorată, mai ales lîngă particulele solide străine. Aceste goluri mici, numite le de cavitaţie, se păstrează timp diferit, după ce dispar prin "închidere". momentul "închiderii" se răspîndeşte o presiune locală, care atinge te de atmosfere ce duc, în fine, la distrugerea corpurilor solide aflate în

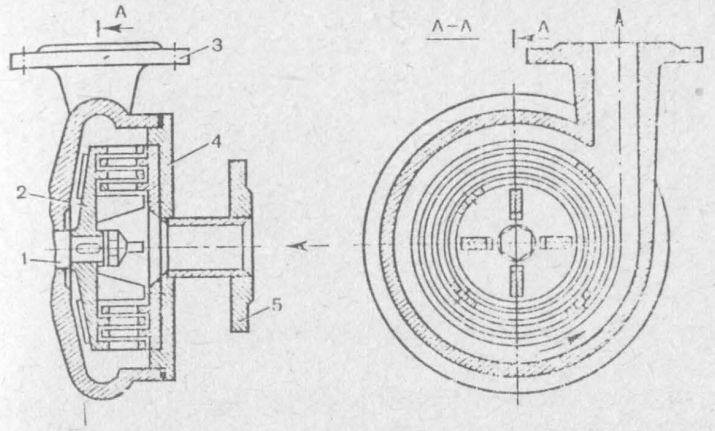


Fig. 176. Aparatul cu rotor pulsator. Lămurire în text

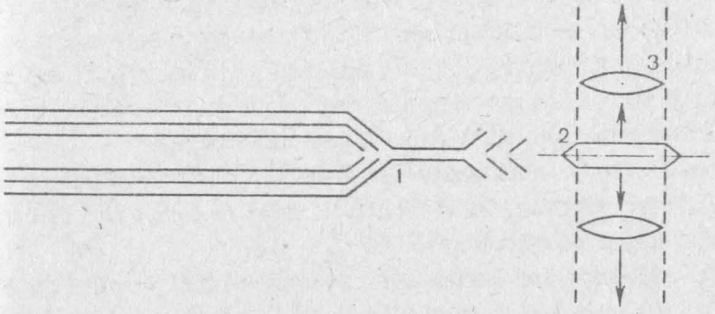


Fig. 177. Schema fluierului fluid: 1 – duză; 2 – placă; 3 – ultrasunet

apropierea bulei. Acest efect al cavităţii se foloseşte pentru prepararea emulsiilor şi suspensiilor, care se obţin atît de fine, încît ele pot fi administrate intravenos. În afară de aceasta, emulsiile şi suspensiile sonorizate se obţin sterile, deoarece cavitaţia, la rîndul său, duce la distrugerea microorganismelor şi a sporilor lor.

Emiţătoare mecanice. Pentru a obţine în lichide un ultrasunet puternic se folosesc fluiere fluide (fig. 177), în care fasciculele ultrasunetului se creează prin oscilarea unei plăci (2), care are loc sub acţiunea unui curent de lichid, ce iese sub presiune din duză (1) şi se loveşte de marginea plăcii. Fluierul fluid lucrează într-un diapazon de la 400 pînă la 30 000 Hz şi are o forţă utilă de cîţiva zeci de vaţi.

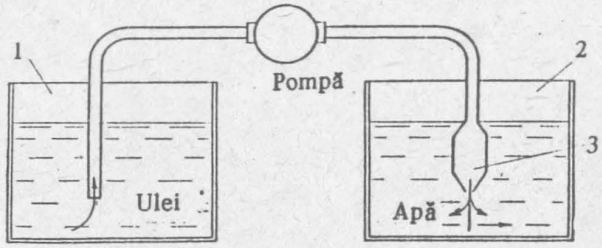


Fig. 178. Schema preparării emulsiilor cu ajutorul fluierului fluid. Lămurire în text

Pentru obţinerea emulsiilor fluierul lichid se foloseşte în felul următor. Instalaţia (fig. 178) este alcătuită din baie (2), în care este turnat un lichid şi fluierul (3) prin care sub presiune cu ajutorul pompei din bac (1) se împinge alt lichid. Astfel, se creează condiţii favorabile şi procesul preparării emulsiei are loc în timp scurt. Bunăoară, 50 l de emulsie U/A poate fi obţinută în mai puţin de un minut. Cu scopul dispersării fine a emulsiei ultima poate fi trecută încă o dată prin fluier. Emiţătorii mecanici sînt simpli în construcţie, trainici în lucru, însă nu permit să emită ultrasunet de mare frecvenţă.

Emiţători electromecanici. Dintre emiţătorii electromecanici pentru linimentele de tipul suspensii-emulsii în condiţii de uzină au perspectivă mai mare emiţătorii magnitostrictori şi piezoelectrici.

Magnitostricţia este proprietatea unor materiale (nichelul) de a-şi schimba dimensiunile lor sub acţiunea unui cîmp magnetic puternic. Dacă cîmpul magnetic nu-i constant după mărimea sa şi se schimbă cu o frecvenţă oarecare, atunci cu aceeaşi frecvenţă se vor schimba şi dimensiunile corpului, aflat în acest cîmp. Schimbînd cîmpul magnetic cu frecvenţa sunetelor audibile (de exemplu, 10 kHz), se poate impune corpul să oscileze cu frecvenţa sunetelor audibile şi, deci, obţinem un sunet audibil.

Schimbînd cîmpul magnetic cu frecvenţă ultrasonoră (de exemplu, 100 kHz), el emite ultrasunet. Emiţătorii magnitostrictori de obicei au forma unei tije compacte ori goale cu o bobină, care este alimentată de curent de frecvenţă necesară. Material pentru tije poate fi folosit nichelul, oţelul inoxidabil şi unele aliaje (permaloi*, permendur** etc.). Puterea de emisie a

* Permaloi – aliaj de nichel şi fier cu penetraţie magnetică mare.
** Permendur – aliaj de fier cu cobalt.

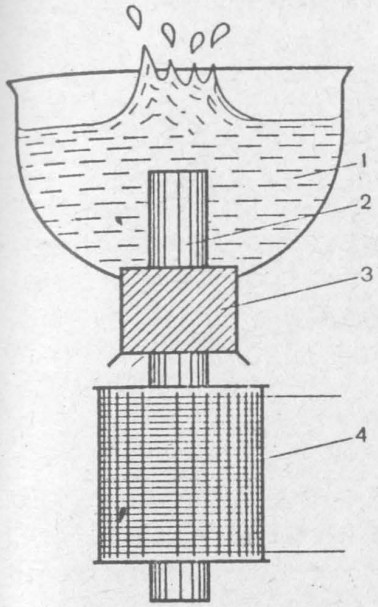


Fig. 179. Schema emiţătorului magnitostrictor. Lămurire în text

emiţătorului magnitostrictor depinde de puterea curentului, ce trece prin bobina emiţătorului. În instalaţiile industriale, de obicei, se află cîteva tije mai mari. În mediul lichid oscilaţiile se formează prin cufundarea simplă a emiţătorului magnitostrictor în lichid.

O instalaţie mică pentru prepararea emulsiei poate servi aparatul (fig. 179) alcătuit dintr-un vas (1), unde se toarnă uleiul, apa şi emulgatorul. Pe fundul vasului cu ajutorul unui dop de cauciuc (3) este montată tija de nichel (2), care are o bobină (4), prin care trece curentul cu frecvenţă ultrasonoră. Oscilaţiile tijei de nichel se transmit amestecului, şi peste cîteva secunde din ea se formează emulsia.

Emiţătorul piezoelectric prezintă un dispozitiv, acţiunea căruia se bazează pe efectul piezoelectric. Este utilizat pentru emiterea ultrasunetului de frecvenţă înaltă, de la 100 pînă la 500 kHz. În calitate de piezoelement sînt folosite plăcile, confecţionate din cuarţ sau alte cristale, care variază după grosime. Aceste plăci au forma dreptunghiulară, dimensiunile nu mai mici de $10 \times 15 \times 1$ mm^3. Una din feţele plăcii trebuie să fie paralelă axului optic al cristalului, alta – uneia din axele sale electrice. La contracţie sau la dilatarea acestor plăci de-a lungul axului electric pe suprafaţă apar sarcini electrice de sens opus. Acest fenomen se numeşte piezoefect. La suprapunerea cîmpului electric placa exercită deformare de dilatare (la sarcina negativă) sau contractare (la sarcina pozitivă), deci în cîmpul electric alternativ placa din piezocuarţ efectuează oscilaţii rezonante (efect invers celui piezoelectric). Pentru a mări intensitatea emiţătorului se schimbă forma plăcii şi se utilizează emiţători concavi, sferici şi cilindrici.

Schema dispersării cu ajutorul emiţătorului cu electrostricţiune este prezentată în fig. 180.

Elementul piezoelectric (1) se instalează într-o baie de ulei pe un mecanism special (2) (uleiul are rol de agent izolant şi este un conducător bun al

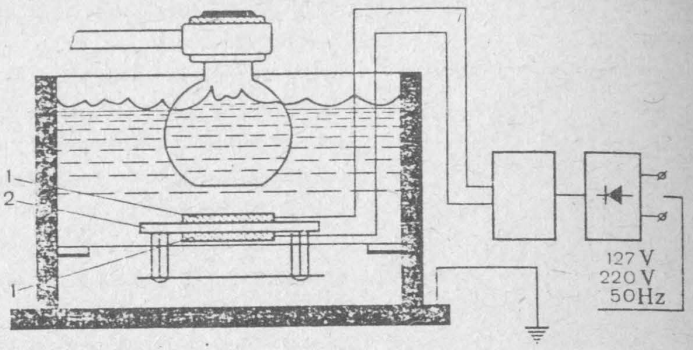


Fig. 180. Schema emiţătorului piezoelectric. Lămurire în text

energiei acustice). Deasupra lui la o distanţă de cca 5 mm se fixează un balon cu amestecul ce se dispersează. La piezoelement (izolaţia metalică a plăcii) se uneşte sursa de curent electric alternativ de înaltă frecvenţă prin intermediul gazotronului (tub redresor de gaze) şi generatorului, pentru ca sensul curentului să corespundă cu axul electric al elementului. Qscilaţiile de contracţie şi de dilatare în ulei ale piezoelementului se transmit prin sticla balonului sistemului de dispersare. Pentru protecţia conţinutului balonului de supraîncălzire în jurul lui se aranjează o serpentină prin care circulă apă rece.

Utilizarea ultrasunetului permite de a obţine sisteme monodisperse cu dimensiunea particulelor fazei de dispersie în limitele 0,1–1,0 μm şi mai puţin de 0,1 μm. Omogenitatea şi gradul înalt de dispersare asigură o biodisponibilitate a lor înaltă. Suspensiile şi emulsiile, obţinute prin intermediul ultrasunetului, se deosebesc de cele obţinute prin dispersarea mecanică printr-o stabilitate ridicată la stocare. Emulsiile sonorizate se numesc reversibile. În caz de stratificare ele uşor se omogenizează prin agitare.

Datorită acţiunii bactericide a ultrasunetului, emulsiile şi suspensiile obţinute sînt sterile.

23.2. EFECTUL BIOFARMACEUTIC

Mărimea particulelor fazei dispersate constituie un factor primordial, deoarece viteza de sedimentare este direct proporţională suprafeţei specifice a particulelor. Teoretic, pentru a diminua sedimentarea, este necesar să se

reducă cît mai mult mărimea fazei solide. Suspensiile stabile au particule de dimensiuni între 1–5 μm.

Cercetările din domeniul biofarmaciei au scos în evidenţă dependenţa dintre mărimea particulelor şi eficacitatea terapeutică a suspensiilor de uz intern.

Mărimea particulelor influenţează aproape totdeauna viteza de absorbţie a medicamentului. La un număr de medicamente puţin solubile activitatea terapeutică poate fi controlată prin stabilirea unei dimensiuni medii optime (grizeofulvina, esteri ai cloramfenicolului etc.). S-a precizat de asemenea că nu numai mărimea, dar şi forma particulelor influenţează absorbţia. Astfel în cazul administrării suspensiilor cu cloramfenicol palmitat, care devine activ numai după hidroliza enzimatică, particulele cu diametrul de aproximativ 6 μm sînt hidrolizate numai parţial (aproximativ 45%), cele peste 10 μm nu sînt hidrolizate defel, în schimb particulele fine care nu pot fi măsurate şi la care se manifestă mişcarea browniană sînt hidrolizate totalmente.

În terapia parenterală mărimea particulelor suspendate injectabile intramuscular sau subcutanat reprezintă un factor deosebit de important. Preparatele care conţin particule mai mici de 10 μm nu produc reacţii tisulare, sînt uşor suportate şi permit o bună trecere prin acul de seringă.

Biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase din suspensii şi emulsii reflectă cantitatea lor care s-a absorbit în sistemul sanguin şi cu ce viteză a decurs acest proces. Pentru ca substanţa medicamentoasă să acţioneze farmacologic ea trebuie, în primul rînd, să difuzeze din forma medicamentoasă, să interacţioneze cu ţesuturile biologice şi să fie transportată mai apoi prin membranele biologice.

In fincţie de scopul pus suspensia sau emulsia trebuie să cedeze repede şi deplin substanţa medicamentoasă, sau invers, să exercite o acţiune prelungită.

Dispersia influenţează biodisponibilitatea şi efectul terapeutic la emulsiile pentru uz intern şi parenteral, care o dată cu micşorarea globulelor fazei uleioase mai uşor se absorb. Pentru emulsiile cu conţinut de compuşi de carbon fluorid, care se folosesc ca substituenţi ai sîngelui, mărirea gradului de dispersie duce la scăderea toxicităţii şi la ridicarea perioadei de semieliminare din organism.

Substanţele tensioactive folosite în multe preparate pentru a realiza o formă medicamentoasă cît mai corespunzătoare pot favoriza absorbţia compuşilor activi prin solubilizare sau emulsionare, proces care este analog cu cel fiziologic pe care îl îndeplinesc sărurile biliare care facilitează absorbţia intestinală a grăsimilor şi a altor substanţe emulsionabile.

23.3. STANDARDIZAREA EMULSIILOR ŞI SUSPENSIILOR

Monografiile corespunzătoare ale suspensiilor şi emulsiilor menţionează anumite exigenţe privind calitatea lor. Astfel se admite că suspensiile pot sedimenta, dar se cere ca după agitarea de 1–2 min. preparatul să se omogenizeze pentru a putea fi administrat. Dacă se prevede delimitarea mărimii particulelor, controlul se efectuează la microscop.

In normele de calitate ale produselor industriale pot fi prevăzute investigaţii minuţioase ale calităţii suspensiilor care urmăresc: determinarea mărimii particulelor, determinarea polimorfilor, distribuţia granulometrică, controlul sedimentării, vîscozitatea şi altele.

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, opac, omogen şi uniform în limitele de timp stabilit. La standardizarea emulsiilor se verifică caracterele organoleptice, tipul de emulsie, stabilitatea fizică, microbiologică şi alţi indici menţionaţi în monografiile corespunzătoare.

23.4. CONSERVAREA EMULSIILOR

În timpul păstrării emulsiilor pot să apară modificări nedorite datorită invadării preparatelor cu microorganisme. Din această cauză este necesar ca emulsiile să se prepare în condiţii aseptice.

În afara descompunerilor provocate de microorganisme, se întîlnesc şi descompuneri chimice ale componentelor. Dintre acestea are importanţă deosebită oxidarea spontană a uleiurilor în prezenţa oxigenului. Ca antioxidanţi se folosesc (mai ales la emulsiile de tipul A/U): butiloxianizolul, butilhidroxitoluenul, tocoferolul în concentraţii de 0,001–0,1%, atît pentru emulsiile de uz intern, cît şi pentru cele de uz extern.

Valabilitatea emulsiilor poate fi prelungită prin închiderea etanşă a flacoanelor şi păstrarea lor la loc rece.

Influenţa agenţilor fizici, în special a temperaturii, pot conduce la descompunerea emulsiei.

Temperaturile înalte pot determina trecerea parţială în soluţie a coloizilor hidrofili, reducerea vîscozităţii emulsiei sau accentuarea hidrolizei unor emulgatori.

Temperaturile joase şi, mai ales, congelarea provoacă ruperea filmului interfascial de emulgator şi desfacerea emulsiilor.

Atît temperatura ridicată, cît şi congelarea duc la dezemulsionare. De aceea pentru emulsiile industriale se recomandă testarea stabilităţii în diferite condiţii de temperatură.

Nomenclatura suspensiilor şi emulsiilor este numeroasă şi diversă. Ca exemple enumerăm cîteva prescripţii de suspensii, linimente-emulsii şi linimente-suspensii produse industrial.

Linimentul Naftalan lichid 10% *(Linimentum Naphthalani liquidi 10%).* Componenţa: petrol naftalan 10,0 g, emulgator nr. 1 6,0 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de streptocid 5% *(Linimentum Streptocidi 5%).* Componenţa: streptocid 5,0 g, ulei de peşte 34,0 g, butiloxianizol 0,02 g, emulgator nr. 1 5,0–6,0 g, natriu carboximetilceluloză 1,68 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de sintomicină 1% cu novocainã 0,5% *(Linimentum Synthomicini 1% cum Novocaino 0,5%).* Componenţa: sintomicină 1,0 g, novocainã 0,5 g, ulei de ricin 20,0 g, emulgator nr. 1 0,2 g, etanol 95% 1,4 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment balzamic Wishnevski *(Linimentum balzamicum Wishnevsky).* Componenţa: catran 3,0 g, xeroform 3,0 g, aerosil 5,0 g, ulei de ricin 89,0 g.

Liniment aloe *(Linimentum Aloës).* Componenţa: suc de aloe (conservat) din frunze biostimulate 78,0 g, ulei de ricin 10,0 g, emulgator nr. 1 10,0 g, ulei de eucalipt 0,1 g, acid sorbic 0,2 g, natriu carboximetilceluloză 1,5 g.

Suspensie de griseofulvină *(Suspensio Griseofulvini).* Componenţa: griseofulvină 1,0 g, zahăr 50,0 g, natriu benzoat 0,5 g, alcool polivinilic 1,2 g, natriu clorid 0,4 g, soluţie de zaharină 0,4 ml, ulei de mentă 0,015 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Capitolul 24

UNGUENTE ŞI PASTE

Prepararea industrială a unguentelor şi pastelor implică un şir de probleme cum sînt:

– spaţiul adecvat legat de diversele faze care intervin într-un ciclu de preparare şi care presupun aparatură voluminoasă şi complicată;

– asigurarea condiţiilor aseptice pentru unguentele oftalmice;

– asigurarea instalaţiilor pentru circulaţia vaporilor de apă pentru topirea excipienţilor.

23.3. STANDARDIZAREA EMULSIILOR ŞI SUSPENSIILOR

Monografiile corespunzătoare ale suspensiilor şi emulsiilor menţionează anumite exigenţe privind calitatea lor. Astfel se admite că suspensiile pot sedimenta, dar se cere ca după agitarea de 1–2 min. preparatul să se omogenizeze pentru a putea fi administrat. Dacă se prevede delimitarea mărimii particulelor, controlul se efectuează la microscop.

In normele de calitate ale produselor industriale pot fi prevăzute investigaţii minuţioase ale calităţii suspensiilor care urmăresc: determinarea mărimii particulelor, determinarea polimorfilor, distribuţia granulometrică, controlul sedimentării, vîscozitatea şi altele.

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, opac, omogen şi uniform în limitele de timp stabilit. La standardizarea emulsiilor se verifică caracterele organoleptice, tipul de emulsie, stabilitatea fizică, microbiologică şi alţi indici menţionaţi în monografiile corespunzătoare.

23.4. CONSERVAREA EMULSIILOR

In timpul păstrării emulsiilor pot să apară modificări nedorite datorită invadării preparatelor cu microorganisme. Din această cauză este necesar ca emulsiile să se prepare în condiţii aseptice.

In afara descompunerilor provocate de microorganisme, se întîlnesc şi descompuneri chimice ale componentelor. Dintre acestea are importanţă deosebită oxidarea spontană a uleiurilor în prezenţa oxigenului. Ca antioxidanţi se folosesc (mai ales la emulsiile de tipul A/U): butiloxianizolul, butilhidroxitoluenul, tocoferolul în concentraţii de 0,001–0,1%, atît pentru emulsiile de uz intern, cît şi pentru cele de uz extern.

Valabilitatea emulsiilor poate fi prelungită prin închiderea etanşă a flacoanelor şi păstrarea lor la loc rece.

Influenţa agenţilor fizici, în special a temperaturii, pot conduce la descompunerea emulsiei.

Temperaturile înalte pot determina trecerea parţială în soluţie a coloizilor hidrofili, reducerea vîscozităţii emulsiei sau accentuarea hidrolizei unor emulgatori.

Temperaturile joase şi, mai ales, congelarea provoacă ruperea filmului interfascial de emulgator şi desfacerea emulsiilor.

Atît temperatura ridicată, cît şi congelarea duc la dezemulsionare. De aceea pentru emulsiile industriale se recomandă testarea stabilităţii în diferite condiţii de temperatură.

Nomenclatura suspensiilor şi emulsiilor este numeroasă şi diversă. Ca exemple enumerăm cîteva prescripţii de suspensii, linimente-emulsii şi linimente-suspensii produse industrial.

Linimentul Naftalan lichid 10% *(Linimentum Naphthalani liquidi 10%).* Componenţa: petrol naftalan 10,0 g, emulgator nr. 1 6,0 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de streptocid 5% *(Linimentum Streptocidi 5%).* Componenţa: streptocid 5,0 g, ulei de peşte 34,0 g, butiloxianizol 0,02 g, emulgator nr. 1 5,0–6,0 g, natriu carboximetilceluloză 1,68 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de sintomicină 1% cu novocaină 0,5% *(Linimentum Synthomicini 1% cum Novocaino 0,5%).* Componenţa: sintomicină 1,0 g, novocaină 0,5 g, ulei de ricin 20,0 g, emulgator nr. 1 0,2 g, etanol 95% 1,4 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment balzamic Wishnevski *(Linimentum balzamicum Wishnevsky).* Componenţa: catran 3,0 g, xeroform 3,0 g, aerosil 5,0 g, ulei de ricin 89,0 g.

Liniment aloe *(Linimentum Aloés).* Componenţa: suc de aloe (conservat) din frunze biostimulate 78,0 g, ulei de ricin 10,0 g, emulgator nr. 1 10,0 g, ulei de eucalipt 0,1 g, acid sorbic 0,2 g, natriu carboximetilceluloză 1,5 g.

Suspensie de griseofulvină *(Suspensio Griseofulvini).* Componenţa: griseofulvină 1,0 g, zahăr 50,0 g, natriu benzoat 0,5 g, alcool polivinilic 1,2 g, natriu clorid 0,4 g, soluţie de zaharină 0,4 ml, ulei de mentă 0,015 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Capitolul 24

UNGUENTE ŞI PASTE

Prepararea industrială a unguentelor şi pastelor implică un şir de probleme cum sînt:

– spaţiul adecvat legat de diversele faze care intervin într-un ciclu de preparare şi care presupun aparatură voluminoasă şi complicată;

– asigurarea condiţiilor aseptice pentru unguentele oftalmice;

– asigurarea instalaţiilor pentru circulaţia vaporilor de apă pentru topirea excipienţilor.

24.1. EXCIPIENŢII ŞI SUBSTANŢELE AUXILIARE

Funcţia excipienţilor reprezintă în majoritatea cazurilor diluarea principiului activ şi ocupă cel puţin 90% din preparat. Totodată excipientul trebuie să vehiculeze substanţa activă. La locul folosit bazele de unguente trebuie să cedeze substanţa activă.

Excipienţii folosiţi în industrie sînt indicaţi în documentaţia tehnică de normare. Deseori ca baze de unguent se folosesc gelurile. Gelurile sînt sisteme disperse constituite din cel puţin două faze: o fază solidă şi una lichidă. Sînt răspîndite pe larg gelurile de coloizi hidrofili, gelurile de hidrocarburi, lipogelurile de trigliceride.

Ca excipient pentru unguente se foloseşte de asemenea vaselina. Insă din cauza unor acţiuni nocive asupra pielii, vaselina deseori se asociază cu un conţinut din mai multe componente, a căror necesitate se face în funcţie de cerinţele farmacoterapeutice şi tehnice. Excipienţii combinaţi sînt constituiţi din produse lichide, produse moi, produse cu punct de topire ridicat, emulgatori, agenţi tensioactivi, stabilizanţi, antioxidanţi, conservanţi etc. In principiu, regulamentul în cazul dat indică concret excipientul.

24.1.1. Clasificarea excipienţilor pentru unguente

Actualmente ca baze pentru unguente se folosesc un şir de componente diferite, mai rar substanţe aparte, care, de obicei, sînt sisteme compuse fizico-chimic. Cercetările în acest domeniu în fiecare an se lărgesc. Sortimentul mare şi proprietăţile diferite ale bazelor pentru unguente cer ca ele să fie clasificate. Pînă în prezent au fost propuse un şir de clasificări. Una dintre ele a fost propusă de V.M.Greţki la baza căreia este pusă proprietatea excipienţilor de a reacţiona cu apa (dizolvarea, umflarea, absorbţia, emulsionarea). Din acest punct de vedere autorul în primul rînd a împărţit toţi excipienţii în hidrofobi şi hidrofili, mai apoi în fiecare grupă a inclus subgrupe: baze hidrofobe – grăsimi, hidrocarburi, siliconi, geluri de polietilenă şi polipropilenă, excipienţi hidrofobi de absorbţie, emulsii de tipul A/U; baze hidrofile – soluţii de geluri de polizaharide, polietilenglicoli, hidrogeluri, soluţii de oligoesteri, geluri de fitosterină, geluri de bentonite, soluţii de geluri de proteine, excipienţi hidrofili de absorbţie, emulsii de tipul U/A.

Caracteristicile principale ale bazelor hidrofobe sînt: solubilitatea în uleiuri şi lipsa de solubilitate în apă. Ca urmare a proprietăţilor hidrofobe,

în general bazele nu pot încorpora apa şi nu se pot îndepărta prin spălare cu apa. Sînt utilizate deseori la prepararea unguentelor de protecţie a pielii de agenţii apoşi (soluţii apoase de detergenţi, ale metalelor sensibilizatoare ale pielii (Cu, Co), de protecţia razelor solare etc.

In străinătate este răspîndit pe larg uleiul hidrogenat de arahide. Prin hidrogenarea uleiurilor vegetale se saturează legăturile nesaturate şi se obţin produse cu punct de topire mai înalt şi mai stabile. Totodată, are loc şi o izomerizare care, de asemenea, ridică punctul de topire. Uleiurile hidrogenate posedă proprietăţi dermatologice ca şi grăsimea de porcine (axungia), dar sînt relativ mai puţin supuse autooxidării. Cu perspectivă este de asemenea uleiul de floarea-soarelui hidrogenat şi de bumbac.

Nu şi-au pierdut însemnătatea cerurile. Sînt răspîndite pe larg de obicei în combinaţii ceara de albine, cetaceul, lanolina hidrică şi anhidrică, produşii fracţionării lanolinei naturali şi sintetici, alcooli proveniţi din lanolină şi derivaţii lor.

Dintre hidrocarburi cele mai utilizate sînt: parafina, vaselina şi uleiul de parafină la care se adaugă şi unele produse înrudite (ozocherita şi cerezina).

Vaselina este un produs de consistenţă moale, obţinut din reziduurile distilării petrolului brut şi constituit din hidrocarburi saturate. In dependenţă de locul dobîndirii petrolului componenţa chimică şi punctul de topire este diferit.

In afară de vaselina naturală se mai întîlnesc produse sintetice şi artificiale. Vaselina sintetică este obţinută prin sinteză şi nu prezintă importanţă practică fiind foarte scumpă.

Vaselina albă este un amestec semisolid de hidrocarburi saturate obţinute la fel din petrol, purificată şi înălbită.

De menţionat că vaselina este greu tolerată de piele, este iritantă, nu are afinitate faţă de grăsimile din piele şi de aceea nu poate fi absorbită. Un alt dezavantaj îl prezintă faptul că vîscozitatea şi consistenţa sînt subordonate temperaturii. Aşadar vara unguentele cu vaselină devin moi şi apare riscul de separare a substanţelor active, iar iarna pot deveni prea consistente şi se aplică greu pe piele.

Uleiul de parafină este folosit în unguente asociat cu parafina, cu vaselina sau alte baze de unguent pentru a regla consistenţa. Reprezintă o fracţie obţinută la prelucrarea ţiţeiului, după antrenarea gazului lampant. Este un lichid uleios, incolor, inodor şi fără gust, insolubil în apă, insolubil în alcool, se amestecă în diferite proporţii cu eterul, cloroformul şi uleiurile vegetale (cu excepţia celui de ricin). Se foloseşte la prepararea unguentelor-suspensii şi a pastelor.

Com. 178

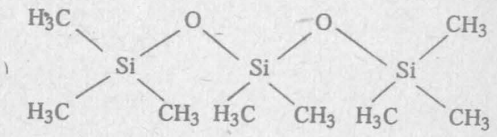
Parafina este un amestec de hidrocarburi solide, constînd îndeosebi din parafine normale (cu lanţ neramificat). Este asemănătoare cu ceara, de culoare albă, are structură cristalină. Se utilizează pentru a mări consistenţa unguentelor.

Siliconii sau polisiloxanii sînt polimeri la care atomii de siliciu sînt legaţi între ei prin intermediul oxigenului.

Sînt prezente două legături chimice –O–Si–O–Si–O– legătură siloxan şi legătura Si–C, ambele extrem de stabile.

Cei mai simpli sînt siliconii metilici care există sub trei forme: uleiuri, răşini şi elastomeri (asemănători cauciucului).

Uleiul metilsiliconic constă din molecule mai lungi sau mai scurte, la atomii de siliciu avînd grefate grupe metil. Înfăţişarea moleculelor este:



Mai utilizaţi sînt polimerii fluizi cu masa moleculară mai mică. Proprietăţile cele mai importante sînt: variaţie foarte redusă a vîscozităţii faţă de temperatură, inerţie chimică, tensiune superficială slabă, proprietăţi hidrofobe, adezivitate.

Polimerul cu grad de condensare 5 a fost numit "Esilon–4", iar polimerul cu gradul de condensare 15 – "Esilon–5". Esilon–4 şi Esilon–5 se folosesc ca componente ale bazelor de unguent. Se amestecă uşor cu vaselina şi uleiurile vegetale (cu excepţia celui de ricin), cu parafina, cerezina, lanolina anhidră, spermacetul, ceara etc.

Siliconii pot fi emulsionaţi cu agenţi anionici, cationici sau neionici şi pot fi prezentaţi sub formă de emulsii stabile de tipul U/A. Intră în compoziţia preparatelor de protecţie a unor produse cosmetice.

Datorită proprietăţilor hidrofobe sînt utilizaţi în protecţia pielii de umezeală şi de substanţe hidrosolubile, sub formă de unguente de protecţie care conţin în calitate de stabilizator circa 25–30% aminobentonite. Astfel de unguente de protecţie au fost propuse de I.E.Barbăroşie. Unguentele posedă proprietăţi remarcabile de protecţie în condiţii de producţie, cînd pielea contactează timp îndelungat cu agenţi nocivi apoşi.

Utilizarea siliconilor ca baze pentru unguente caută să pună în valoare, în primul rînd, proprietăţile hidrofobe ale lor; de aceea sînt întîlniţi mai ales

în unguente şi preparate dermatologice de protecţie. Gelul format din 30% aminobentonită cu Esilon–5 are o foarte bună acţiune protectoare. El acoperă epidermul cu un film subţire şi durabil, de culoarea pielii, fără să modifice sensibilitatea tactilă sau să stîngenească respiraţia pielii.

Pielea normală tolerează foarte bine siliconii; chiar la manipulări de ani de zile nu s-au produs iritaţii cutanate la muncitorii din industriile care utilizează siliconii. Siliconii sînt relativ inerţi şi nu exercită o acţiune terapeutică proprie.

Preparatele de siliconi nu se vor aplica acolo unde este necesară o drenare liberă sau pe pielea inflamatoare. Siliconii pot fi iritanţi pentru mucoasa oculară. Instilaţi în ochi siliconii irită mucoasa: senzaţia de arsură, deşi slabă se menţine 24–48 ore, fără a produce vătămări.

Baze de unguent emulsive A/U. Din excipienţii descrişi în cadrul bazelor de unguent lipofile, respectiv hidrocarburi, gliceride, siliconi, se pot obţine emulsii prin încorporarea apei sau a soluţiilor apoase sau hidroalcoolice. Deoarece capacitatea de încorporare a apei la aceste baze este mică sau nu se încorporează de fel este necesar adausul de emulgatori.

În dependenţă de natura lor şi de procedeul de lucru, bazele pot conţine cantităţi mai mici sau mai mari de apă, fie ca fază internă în cadrul unguentelor emulsii de tip A/U, fie ca fază externă în cadrul emulsiilor de tip U/A.

Bazele emulsive de tipul A/U au o consistenţă bună, ce asigură calităţi avansate de întindere şi aderare de ţesuturi. Ele conţin o fază apoasă încorporată în faza grasă, datorită proprietăţilor emulsive ale emulgatorilor. Posedă capacitate de penetrare transepidermică şi cedare a substanţelor medicamentoase încorporate redusă, de aceea se utilizează ca excipienţi pentru unguentele cu acţiune protectoare şi de suprafaţă.

Emulgatorii A/U folosiţi la prepararea bazelor de absorbţie sînt mai ales emulgatori neionogeni cu valoarea BHL* scăzută. O serie de emulgatori se găsesc în stare naturală în unele produse. Bunăoară, prin adăugarea lanolinei ori a emulgatorilor extraşi din ea la gelurile de hidrocarburi, siliconi sau gliceride se obţin baze cu capacitate mare de absorbţie a apei.

Din emulgatorii de tipul A/U pot fi numiţi colesterolul, alcoolii lanolinei, lanolina acetată, lanolina polioxietilată.

Alţi emulgatori folosiţi sînt esterii parţiali ai glicerinei cu acizii graşi, bunăoară, emulgatorul T–1 (mono– şi distearat de glicerol) sau T–2 (amestec de distearaţi cu triglicerolul) sau esteri ai acizilor graşi cu sorbitanul.

---

* BHL — balanţa hidrofil-lipofilă.

Baze de unguent emulsii U/A. Dacă utilizăm emulgatori hidrofili se obţin baze emulsii U/A.

Excipienţii de tip U/A sînt uşor de aplicat, cedează rapid substanţa activă şi în unele cazuri favorizează penetrarea. În plus, se îndepărtează uşor prin spălare şi de aceea se mai numesc baze lavabile.

Emulgatorii U/A sînt folosiţi la prepararea bazelor lavabile cu valoare BHL mărită. Din această grupă fac parte săpunurile şi alchilsulfaţii.

Săpunuri ai metalelor alcaline. Sărurile de natriu, kaliu şi amoniu ale acizilor graşi. Emulsionează bine grăsimile vegetale şi hidrogenate.

Săpunurile, obţinute cu trietanolamina, de asemenea pot stabiliza baze emulsionate cu anionii săi, formînd pe faza uleioasă straturi superficiale adsorbate.

Alchilsulfaţi. Esterii sulfaţi ai alcoolilor graşi mai ales lauric, cetilic şi stearic.

Tween-uri. Tween-urile sînt obţinute prin tratarea grupelor OH reziduale ale spanurilor cu polietillenglicol, ceea ce se realizează practic prin acţiunea oxidului de etilen. Rezultă polisorbaţii sau tween-urile.

Tween-urile sînt uşor solubile în apă şi în solvenţi organici, se sterilizează fără a fi descompuşi.

Myri. Sub această denumire cunoaştem esterii compuşi ai polioxietilenglicolilor şi acizilor graşi cu formula generală:

$HO-CH_2 \cdot (CH_2-O-CH_2)_n-O-OC-R$, unde R – rămăşita acidului gras.

Myri–52 (polioxietilenstearat cu n = 40) este oficinal în S.U.A. BHL = = 16,9 ± 1.

Brij. Esteri compuşi ai polietilenglicolului cu alcooli superiori şi alcooli din lînă cu formula generală $HO-CH_2(CH_2-O-CH_2)n-O-R$, unde R este rămăşiţa de alcool.

În străinătate se foloseşte pe larg Brij–35 (polioxietilenlaurat cu valoarea BHL = 16,9).

Hidrogeluri. În această categorie intră bazele de unguent hidrosolubile sau hidrogenate, formate din substanţe care se umflă sau se dizolvă în prezenţa apei, formînd geluri coloidale. Se clasifică în:

– hidrogeluri anorganice: bentonită, aerosil, aluminiu hidroxid etc.;

– hidrogeluri organice: 1) naturale (amidon, tragacant, pectine, alignaţi); 2) semisintetici (derivaţi de metilceluloză); 3) hidrogeluri sintetice (alcool polivinilic, polietilenglicoli).

Hidrogelurile obţinute cu aceste substanţe au un conţinut mare de apă (80–90%) sînt fiziologic indiferente, se usucă şi formează film la locul de aplicare.

Sînt preferate de bolnavi care au pielea sensibilă la grăsimi. Se îndepărtează uşor prin spălare cu apă şi de aceea sînt indicate în tratamentul regiunilor păroase, al mucoaselor, al pielii bolnave sau traumatizate. Sînt compatibile cu majoritatea substanţelor medicamentoase; pH-ul poate fi uşor reglat prin tamponare. Fiind lipsite de grăsimi, consistenţa lor nu depinde de temperatură.

Pentru evitarea deshidratării se adaugă glicerol, sorbitol sau propilenglicol. Prezintă dezavantajul că se deshidratează uşor şi pot fi invadate de microorganisme.

Se recomandă conservarea în vase bine închise, în prezenţa substanţelor conservante (0,1–0,2% nipagin, acid benzoic etc.). În unele cazuri substanţele conservante se pot absorbi la suprafaţa gelului şi acţiunea lor antiseptică se micşorează.

Aderă bine pe mucoase şi plăgi supurate. Sînt preferate uneori ca baze pentru unguente oftalmice.

Acţiunea terapeutică, absorbţia şi penetraţia în multe cazuri sînt mai bune decît din unguentele grase, în special, cînd sînt aplicate pe pielea lezată sau pe mucoase.

24.2. PREPARAREA UNGUENTELOR ŞI PASTELOR. UTILAJUL

Prepararea industrială are la bază realizarea de produse foarte omogene şi stabile. În industrie apar dificultăţi legate de volumul mare care se prelucrează. La prepararea unguentelor-suspensii şi pastelor apare tendinţa de reunire a pulberilor în aglomerate voluminoase care nu pot fi dispersate omogen în unguent decît prin intermediul omogenizatoarelor adecvate.

În condiţii industriale unguentele şi pastele sînt preparate cu utilizarea de substanţe care asigură stabilitatea lor o durată lungă de timp. Unguentele sînt preparate în secţii speciale, folosind utilaj compus. Procedeul de producere se face conform documentării tehnice de normare. Toate operaţiile de producţie se controlează strict de la începutul ciclului de producţie pînă la sfîrşit.

Prepararea unguentelor şi pastelor este alcătuită din următoarele operaţii tehnologice:

– pregătirea substanţelor medicamentoase şi a excipientului;
– încorporarea substanţelor medicamentoase în excipient;
– omogenizarea unguentelor, pastelor;
– standardizarea;
– ambalarea.

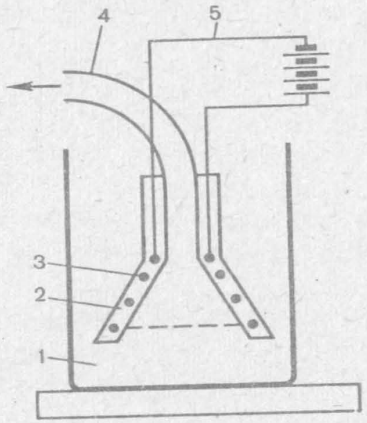


Fig. 181. Panelul electric pentru topirea bazelor de unguent: 1 — vas; 2 — pîlnia cu filtru şi carcasă; 3 — elemente de încălzire; 4 — tub elastic; 5 — sursă de curent alternativ

În dependenţă de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase şi excipienţilor pot fi folosite şi alte operaţii ori unele din ele se pot repeta la diferite etape de producere.

Trebuie de subliniat că producerea unguentelor în industrie în principiu se bazează pe aceleaşi reguli teoretice ca şi în farmacie.

Pregătirea substanţelor medicamentoase şi a excipientului. Operaţia constă în triturarea substanţelor medicamentoase la una din maşini, cernerea prin sita corespunzătoare, amestecarea. Dacă este necesar, substanţa se dizolvă în baza de unguent sau în apă. Pregătirea excipientului include procesele de dizolvare sau topire a componentelor cu filtrarea lor posterioară pentru înlăturarea impurităţilor mecanice. Bazele de unguent şi componentele lor se topesc în cazane electrice de tipul EK–40, EK–60, EK–125 şi EK–250 sau în cazane cu cămăşi de vapori de tipul PK–125 şi PK–250. Ele pot fi de formă cilindrică ori sferică, înzesrate cu robinete de scurgere şi dispozitive pentru răsturnare (fig. 181).

Într-un vas (1) cu baza de unguent se introduce pîlnia conică (2) cu elementele de încălzire (3). Carcasa de protecţie nu permite bazelor de unguente să nimerească la elemente, iar reţeaua la fundul pîlniei protejează cazanul cu unguent de impurificare. După topire bazele lichide sub acţiunea vidului se transvazează în cazan printr-un tub elastic (4). Acest dispozitiv permite în afară de topire şi transportarea bazelor, cîntărirea lor. Pentru aceasta vasul chiar de la început se instalează pe cîntar.

Cazanele pentru unguent sînt înzestrate cu malaxoare de diferite construcţii.

Imprimarea unei agitări maxime trebuie să se facă cu anumite precauţii pentru a evita aeraţia. Încorporarea de aer provoacă descompunerea unguentului şi duce la obţinerea unei mase cu densitate mică.

Încorporarea substanţelor medicamentoase în baza de unguent se efectuează în dependenţă de proprietăţile fizico-chimice. Preparatele solide măcinate sau soluţiile lor apoase se adaugă la baza de unguent prin amestecarea continuă.

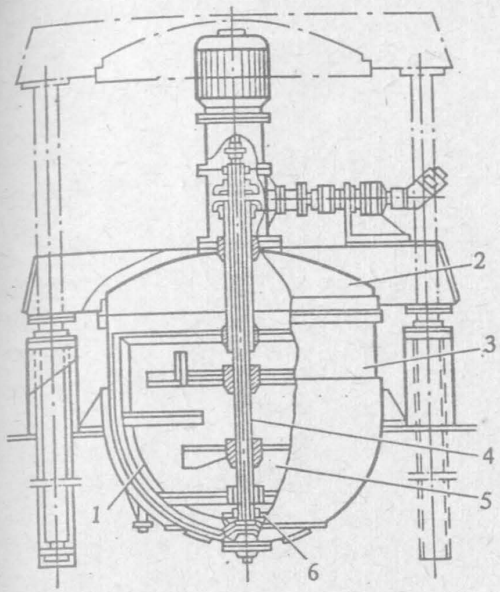


Fig. 182. Reactor amestecător: 1 — amestecător cu ancoră; 2 — capac; 3 — corp; 4 — ax; 5 — amestecător; 6 — cămaşă

În fig. 182 este prezentată schema unui reactor, ce amestecă produse dense cu vîscozitate de pînă la 20 cP.

Reactorul are corp (3) cu fund semisferic. Corpul lui se închide cu un capac bombat (2), în care este montată pîlnia de alimentare, ferestruica, supapele şi ştuţurile pentru încărcarea diferitelor substanţe. Capacul reactorului se ridică şi coboară, cu ajutorul unei traverse şi al clichetelor hidraulice. În interiorul reactorului este instalat un malaxor tip ancoră cu palete pe profilul corpului, care ocupă toată suprafaţa de lucru. Malaxorul (5) cu palete se roteşte în direcţie opusă malaxorului cu ancoră. Malaxoarele (1, 5) se rotesc cu ajutorul axelor (4) şi al motorului electric. În capacul reactorului este montat şi un agitator cu turbină. Amestecarea şi omogenizarea avansată se lămuresc prin acţiunea celor trei malaxoare cu care este înzestrat reactorul. Descărcarea se face prin robinetul inferior. Corpul reactorului este înzestrat cu cămaşă prin care circulă apa fierbinte cu temperatura de 95°C sau cea cu temperatura de 12°C.

Amestecarea substanţelor medicamentoase cu excipientul are loc de asemenea în cazane înzestrate cu cămăşi de vapori sau încălzire electrică, cu malaxoare schimbătoare de tip planetar, cu elice, cu ancoră, care pot amesteca, curăţi de pe pereţi şi ridica de pe fundul cazanului unguentul.

Pentru prepararea unguentelor poate fi folosit amestecătorul universal construit în Marea Britanie şi prezentat în fig. 183.

Amestecătorul de formă specială imobil (9) se acoperă cu un capac etanş (7) care hidraulic se dirijează. În capac sînt montate canale de admisie, sistem de spălare a rezervorului fără deschiderea capacului. În centrul rezervorului este montat un ax (14), care pune în mişcare un utilaj (de schimb) (10) şi un

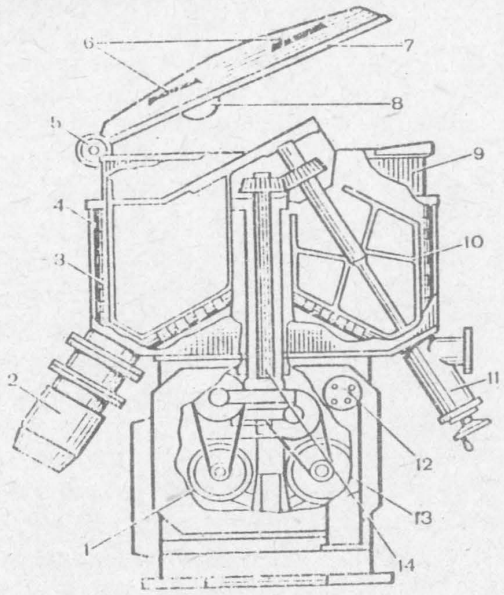


Fig. 183. Schema amestecătorului universal al firmei "Baker Perkine": 1 — mecanismul de acţiune; 2 — omogenizator; 3 — răzuitor; 4 — cămaşă de aburi; 5 — axul capacului; 6 — orificiile de evacuare; 7 — capac; 8 — sistemul de blocare a capacului; 9 — corp; 10 — amestecător; 11 — supapă de descărcare; 12 — nod de înclinare a rezervorului; 13 — mecanismul de acţiune; 14 — ax central

răzuitor (3). În rezervor este un orificiu de evacuare (11) şi unul (2) pentru includerea omogenizatorului sau a altui utilaj schimbător. Amestecarea componentelor în rezervoare poate avea loc la temperaturi diferite (de la +110°C pînă la temperatura mai joasă decît mediul înconjurător), în mediul gazelor inerte, cu măsurarea continuă a temperaturii amestecului, conţinutul umidităţii în el, determinarea masei şi a altor parametri. Dirijarea proceselor se efectuează de la un panou de comandă, pe care pot fi montate dispozitive de înscriere.

Amestecînd cantităţi mari de substanţe medicamentoase şi excipienţi în condiţii de uzină la prepararea unguentelor şi pastelor, este necesar de a le omogeniza ulterior.

Omogenizarea unguentelor şi pastelor. Pentru omogenizare se folosesc, de obicei, mori cu valţuri şi mori cu pietre.

Una dintre omogenizatoare pentru unguente şi paste este moara cu trei valţuri (fig. 184).

Această moară realizează omogenizarea substanţelor solide şi a excipienţilor cu ajutorul a trei valţuri care se rotesc diferit: primul cu 6,5, al doilea cu 16, iar ultimul cu 38 turaţii/min. Valţurile sînt confecţionate, de obicei, din porţelan neted, instalate paralel, orizontal. Ultimul valţ totdeauna oscilează faţă de al doilea. Valţul din mijloc este fixat, pe cînd celelalte două se pot apropia sau îndepărta de el. Astfel se pot asigura o fineţe şi o omogenitate avansată.

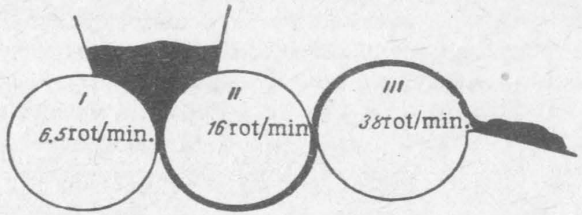


Fig. 184. Schema morii cu trei valţuri

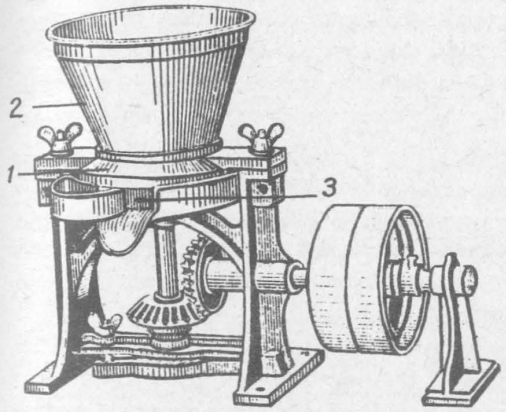


Fig. 185. Moara cu pietre

Substanţele se introduc printr-o pîlnie de alimentare care se găseşte la suprafaţa superioară şi ajunge în spaţiul dintre primul şi al doilea valţ care se mişcă în sens contrar.

Al doilea valţ transportă stratul de material şi îl cedează celui de al treilea valţ care se învîrteşte tot în sens contrar. Măcinarea şi forfecarea se datoresc în primul rînd: 1) vitezelor diferite, 2) zdrobirii substanţelor solide între valţuri şi 3) măcinării intensificate datorită oscilaţiilor suplimentare ale cilindrului trei faţă de axul lui.

Moara cu trei valţuri asigură o bună dispersie a substanţelor insolubile în baza de unguent.

Moara cu pietre este prezentată în fig. 185. Piatra superioară (1), asamblată cu pîlnia de alimentare (2), este fixă. Se roteşte piatra inferioară (3). Pe suprafaţa de lucru a pietrelor se află nişte şanţuri, mai adînci spre centru şi mai puţin spre marginea lor. Unguentele se omogenizează în spaţiul dintre pietre, se împinge spre margini şi cu ajutorul răzuitorului se strînge în colector. Gradul fineţei particulelor depinde de distanţa spaţiului dintre pietre care poate fi reglată. Productivitatea medie a morii cu pietre este de 70–80 kg/oră.

Aparatul cu rotor pulsator este prezentat în fig. 186. Rotor l şi statorul sînt confecţionaţi în formă de dinţi aranjaţi concentric. Mărimea spaţiului

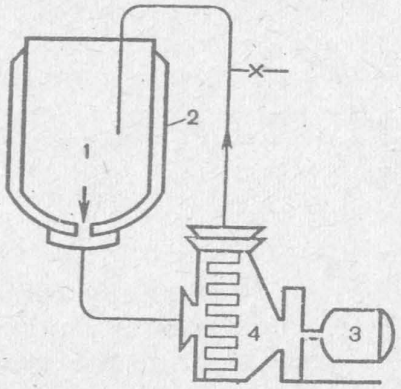


Fig. 186. Schema aparatului cu rotor pulsator. Lămurire în text

dintre rîndurile dinţilor rotorului şi ale statorului este de 0,15–0,2 mm. Suprafeţele lucrătoare ale rotorului şi statorului sînt confecţionate canelar. În spaţiul intern al rotorului sînt instalate nişte palete care asigură amestecarea şi transportarea unguentului ce se prelucrează, nimerit în ştuţul rotorului şi se înlătură după prelucrare prin ştuţul superior. Rotorul se roteşte cu viteza de 47 turaţii/min. de la un motor electric. Circulaţia materialului are loc din cauza acţiunii de aspirare a aparatului.

Folosirea aparatului rotativ pulsator exclude aşa operaţii din lucru ca măcinarea preliminară a componentelor, cît şi a omogenizării ulterioare a unguentelor. Gradul de dispersie a unguentelor-suspensii obţinute cu ajutorul ARP este mai fin decît prin tehnologia obişnuită.

Omogenizarea poate produce mărirea consistenţei unguentelor-emulsii. Astfel, vîscozitatea este determinată de tipul de utilaj, de presiunea folosită şi de numărul trecerilor prin omogenizator. Uneori se poate ajunge la o vîscozitate scăzută datorită efectului electroliţilor. Formulele şi metodele de lucru trebuie să asigure o consistenţă potrivită care să se menţină în timpul păstrării şi care să nu fie influenţată de variaţii mici de temperatură sau de şocuri mecanice.

24.3. CONTROLUL CALITĂŢII UNGUENTELOR

Unguentele prezintă o compoziţie complexă şi de aceea controlul calităţii acestora presupune efectuarea a numeroase încercări dintre care cele mai importante sînt: examenul organoleptic, determinarea pH-ului, examene reologice, analiza chimică, controlul toleranţei cutanate, teste specifice pentru anumite substanţe.

Identificarea se face vizual după aspectul exterior şi proprietăţile organoleptice (miros etc.), care depind de substanţele medicamentoase ce intră în componenţa unguentelor. În unele cazuri sînt prevăzute reacţii calitative pentru substanţele medicamentoase.

Cantitativ conţinutul substanţelor medicamentoase în unguente se determină după metodele prevăzute în monografiile farmacopeice la unguentul dat.

Determinarea gradului de dispersie. Această probă este necesară pentru unguentele suspensii. Conform cerinţelor FS, gradul de dispersie în unguente se determină cu un microscop biologic, înzestrat cu o lupă micrometrică MOV–1 ce măreşte de 15× şi obiectivul 8×. Gradaţia micrometrului ocularului se controlează cu un obiect-micrometru pentru lumina trecătoare. Proba unguentului se ia după cum e indicat în monografia "Luarea probelor substanţelor medicamentoase" şi trebuie să constituie nu mai puţin de 5 g. Dacă concentraţia substanţelor medicamentoase în unguent depăşeşte 10%, atunci ele se diluează cu o bază corespunzătoare astfel, încît conţinutul lor va fi în jurul la 10% şi se amestecă. Luînd proba trebuie de ferit de triturarea particulelor.

Metoda determinării. Din proba medie se ia o cantitate de 0,05 g şi se întinde pe o parte neprelucrată a unei lamele de sticlă. Partea opusă a lamelei de sticlă este prelucrată astfel: în centrul ei cu un diamant sau cu un alt material abraziv se desenează un pătrat cu latura aproximativ 15 mm pe diagonale. Liniile formate se colorează cu creionul pentru sticlă. Lamela de sticlă se pune pe baia de apă pînă la topirea excipientului, se adaugă o picătură de 0,1% soluţie de sudan III pentru bazele grase, hidrocarburi şi emulsii tip A/U sau 0,15% soluţie albastru de metilen pentru cele hidrofile şi emulsii tip U/A şi se amestecă. Proba se acoperă cu o lamelă (24 × 24 mm), se fixează printr-o presare uşoară şi se examinează în patru fonduri de privire segmentele formate de diagonalele pătratului. În cîmpul microscopului trebuie să lipsească particule, dimensiunile cărora depăşesc normele, indicate în monografiile particulare.

Determinarea pH-ului. pH-ul unguentelor este deosebit de important pentru a aprecia dacă unguentul este sau nu iritant pentru ţesuturi. pH-ul se determină prin metoda obişnuită potenţiometric, în soluţie sau extracţie apoasă, separată prin filtrare după o prealabilă agitare cu unguentul rece, dacă acesta este hidrofil, şi cald dacă conţine excipienţi graşi. Se obţin 50 ml soluţie care este potenţiometric măsurată.

Probe reologice. La majoritatea excipienţilor utilizaţi la prepararea unguentelor, prezentînd fenomenul de tixotropie, consistenţa se poate modifica atît în urma preparării, cît şi în timpul conservării şi la aplicare. În consecinţă se poate trage concluzie despre importanţa determinării consistenţei.

Consistenţa este deosebit de greu de apreciat la preparatele semisolide, deoarece ea derivă dintr-un complex întreg de proprietăţi ale componentelor ca de exemplu: compoziţia chimică, forma şi mărimea particulelor, forţele de

adeziune şi coeziune intermoleculare, elasticitatea etc. Numeroase cercetări efectuate în acest domeniu au dus la concluzia că pentru aprecierea consistenţei unguentelor şi pastelor sînt necesare şi suficiente patru tipuri de probe şi anume: vîscozitatea, penetraţia, întinderea şi plasticitatea. Aceste probe sînt întîlnite în literatură sub denumirea de probe reologice, reologia fiind ştiinţa care se ocupă cu studiul curgerii substanţelor sub acţiunea forţelor de forfecare şi cu teoria deformaţiilor sistemelor materiale.

Determinarea vîscozităţii. Dintre diferite probe reologice, propuse pentru controlul consistenţei, determinarea vîscozităţii constituie proba cea mai importantă şi mai concludentă. Într-adevăr, vîscozitatea este proprietatea cea mai apropiată de noţiunea de consistenţă. Unguentele sînt prin excelenţă **corpuri nenewtoniene** ceea ce înseamnă că ele nu se supun legii lui Newton, respectiv vîscozitatea lor se modifică, nu numai în dependenţă de temperatură, ci şi de forţa de forfecare aplicată, motiv pentru care vîscozitatea mai este denumită cvasivîscozitate aparentă. Vîscozitatea va creşte sau va scădea, în dependenţă de variaţia tensiunii aplicate, determinînd diferite tipuri de curgere.

Determinarea vîscozităţii unguentelor se poate realiza cu ajutorul vîscozimetrelor rotaţionale. Acestea sînt dispozitive prevăzute cu cilindri concentrici în care se plasează materialul de cercetat. Cilindrul interior se poate roti cu viteze variate, supunînd materialul la diferite forţe de forfecare. Fiecare aparat are o serie de cilindri, potrivit materialelor cu diferite vîscozităţi. Vîscozimetrele rotaţionale cel mai frecvent utilizate în practică sînt: Reotest–2, RV–8, Mac-michal, Stormer etc.

Determinarea penetraţiei. Metodele penetrometrice stabilesc gradul de consistenţă a unui produs după profunzimea penetraţiei în masa sa a unui corp cu o greutate şi formă determinate.

Cea mai elementară determinare de penetraţie constă în a lăsa să cadă liber pe suprafaţa unguentului, de la o înălţime fixă, o baghetă de sticlă grafată cu greutate şi dimensiuni determinate. Se notează lungimea porţiunii de penetraţie în masa produsului.

Dintre aparatele folosite, cel mai cunoscut este penetrametrul conic al lui Rebinder şi Semenenko.

Ultimul este prevăzut cu un penetrator conic de oţel cu masa de 150 g. Gradul de penetraţie după o cădere liberă de 5 secunde a conului se citeşte pe un cadran în zecimi de mm de afundare. Acest penetrometru este indicat mai ales pentru paste, deoarece nu se pot sesiza cu ele mici diferenţe de consistenţă.

Determinarea plasticităţii. Pentru aprecierea consistenţei unui unguent se mai pot efectua şi probe de plasticitate. Plasticitatea se determină cu ajutorul plastometrelor. Detaliul principal sînt două plăci de sticlă pătrate, perfect plane. Pe placa inferioară se aşază la distanţe egale între ele patru porţiuni de unguent. Se acoperă cu a doua placă de sticlă şi se lasă ca cele patru porţiuni să se întindă sub greutatea plăcii. Se măsoară diametrul suprafeţelor obţinute. Dacă unguentul de cercetat are o consistenţă mai ridicată, se pun pe suprafaţa plăcii greutăţi corespunzătoare, pentru ca unguentul să se întindă suficient.

În afară de probe reologice, pentru controlul unguentelor au fost propuse şi alte încercări cum sînt: controlul capacităţii bazelor de unguente de a absorbi apa (indicele de apă), variaţia în greutate, controlul extruziunii, controlul includerii aerului, controlul tăleranţei cutanate etc.

Determinarea cedării substanţelor medicamentoase din unguente. Acest criteriu pentru aprecierea calităţii unguentului este principiul de standardizare şi rebutare a unguentelor. Au fost propuse diverse metode de determinare *in vitro şi in vivo.*

Metodele in vitro. Îndeplinirea tehnică a cercetărilor *in vitro* poate fi determinată în special de proprietăţile substanţelor medicamentoase încorporate în excipient.

Difuzia directă. În cazul dat unguentul se află în contact direct cu mediul, în care difuzează substanţa medicamentoasă.

Difuzia prin intermediul membranei. Esenţa metodei se bazează pe aceea că unguentul cercetat este separat de mediul apos cu o membrană semipermeabilă. Aceasta poate fi celofan de dializă ori membrane de provenienţă animală, bunăoară, o secţiune de intestin, pielea animalelor etc. Mediu pentru analiză poate servi soluţia tampon sau apa.

Aparatura pentru cercetare în cazul dat poate fi diversă. În ultimii ani sînt propuse diferite dispozitive, care maximal apropie condiţiile experimentului de condiţiile organismului. Mai des acestea sînt dispozitive cu două camere, separate între ele cu membrane sau sisteme de membrane. În una din camere se află unguentul, în alta – mediul dializant.

Metodele in vivo. Spre deosebire de metodele *in vitro,* aceste metode permit aprecierea concomitentă a două procese: proprietatea bazei de unguent de a ceda componentele active şi gradul de resorbţie a lor prin piele.

Determinările *in vivo* pot fi realizate prin:

– Determinarea cantităţii de substanţă resorbită prin diferenţa dintre proba aplicată şi partea neabsorbită. Proba poate fi făcută atît pe animale, cît şi pe pielea omului. O cantitate anumită de unguent se aplică uniform pe o

suprafaţă bine determinată de piele, folosind martorul. Pe această suprafaţă cu ajutorul manşetei se exercită o presiune anumită. Proba se repetă pînă cînd foile de hîrtie de filtru aplicate pe locul examinat nu vor mai fi unse. În ele se determină cantitatea substanţei neabsorbite.

Cantitatea substanţei medicamentoase penetrată în piele se determină prin diferenţă.

– Cercetările histologice permit determinarea cu ajutorul microscopului, în ce strat al pielii s-a absorbit substanţa. Unguentul se aplică pe un lot de piele epilat al animalului, apoi după tăierea lui se fac cercetări histologice. Pielea poate fi tăiată atît longitudinal (pentru a determina adîncimea penetraţiei), cît şi transversal (pentru a aprecia răspîndirea unguentului).

– Determinarea după o aplicare locală a substanţelor, absorbite în sînge, organe şi ţesuturi, sau eliminate cu excrementele sau cu urina.

–Înregistrarea reacţiilor biologice şi toxice, provocate de substanţa dată (reacţia pupilei, schimbările senzaţiilor de durere şi ritmului cardiac etc.).

Atît metodele *in vitro,* cît şi cele *in vivo* dau rezultate relative. Dacă faţă de primele trebuie să avem o atitudine critică, deoarece ele nu ţin cont de funcţiile fiziologice ale pielii, atunci următoarele dau numai rezultate aproximative. Pielea omului, atît prin manifestarea funcţiei, cît şi prin structura sa, se deosebeşte vădit de pielea animalelor. Rezultatul final al eficacităţii unguentului poate fi obţinut numai în condiţiile clinicii.

24.4. AMBALAREA UNGUENTELOR

În industrie condiţionarea unguentelor şi pastelor este făcută aproape exclusiv în tuburi flexibile din metal ca cele pentru pastele de dinţi. Aceste tuburi sînt prevăzute cu o canulă şi un orificiu prin care se scoate unguentul prin apăsare. Peretele nu este elastic şi rămîne deformat, ceea ce nu permite retracţia unguentului sau intrarea aerului la încetarea presiunii.

Mai des se utilizează tuburi de aluminiu lăcuite în interior.

Unguentele sînt divizate.cu ajutorul maşinilor de dozare cu şnec şi piston. Maşina de autodozare cu transportor elicoidal (şnec) (fig. 187) este alcătuită dintr-un bac (1), umplut cu unguent şi şnec (2), care alimentează unguentul prin robinet (3) şi ajutaj (4). Peste anumite intervale de timp robinetul se închide şi unguentul din ajutaj se împinge în recipiente sau în tub. Cantitatea de unguent se dozează prin timpul necesar pentru închiderea şi deschiderea robinetului.

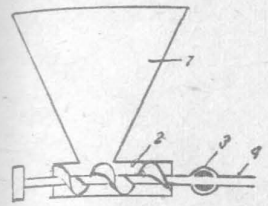


Fig. 187. Maşina cu şnec pentru dozarea unguentelor. Lămurire în text

Umplerea tuburilor se face pe partea inferioară pînă cînd unguentul pătrunde în tot tubul şi aerul iese afară. După aceea se închide prin plierea terminaţiei bazale a tubului urmată uneori de o sudare, apoi se astupă orificiul cu un capac filetat.

Pentru umplerea tuburilor cu unguente se foloseşte pe larg maşina firmei "IWKA" (Germania) (fig. 188).

Maşina îndeplineşte automat următoarele operaţii: introducerea tuburilor goale cu capacele în jos în cuiburile platoului rotor orizontal (fig. 189) cu ajutorul dispozitivului de alimentare pe o rigolă înclinată unde tuburile se aranjează manual. Platoul are 12 cuiburi şi se roteşte conform acului ceasorni-

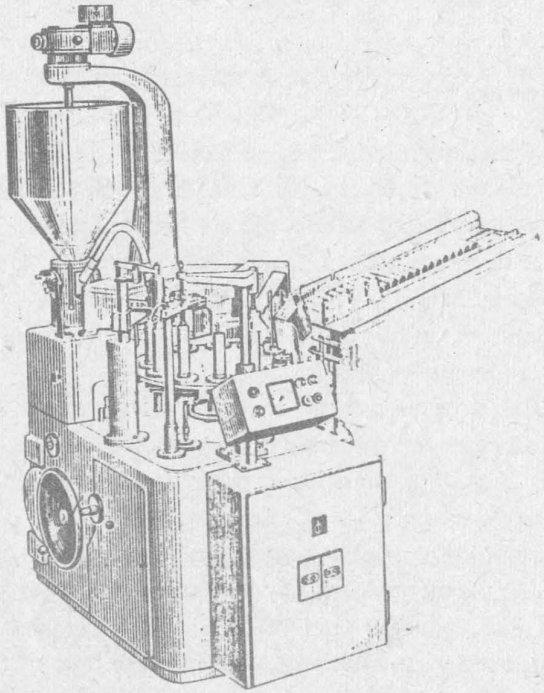


Fig. 188. Aparatul pentru umplerea şi închiderea tuburilor metalice a firmei IWKA. Aspect exterior

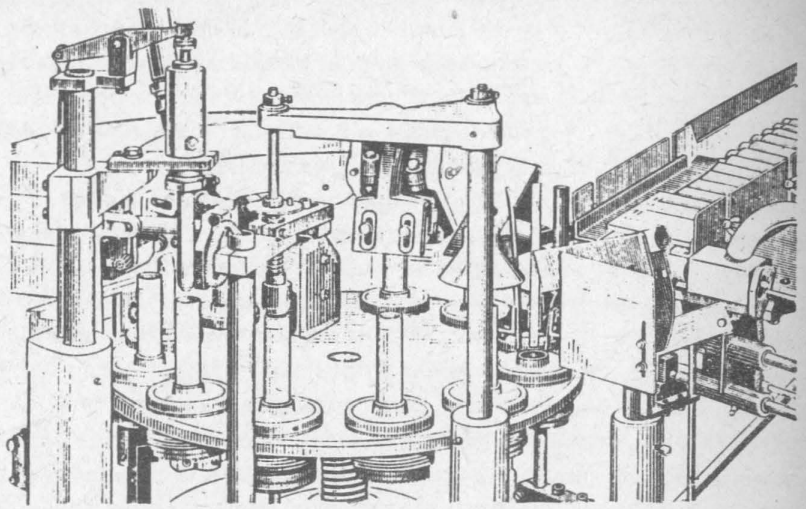


Fig. 189. Panoul rotor al automatului IWKA pentru recepţionarea, umplerea şi închiderea tuburilor. Lămurire în text

cului; umplerea tuburilor se face cu ajutorul unei duze imersate, care se introduce în tub înainte de umplere. Datorită acestui fapt umplerea se face fără aer şi bule; după umplerea tuburilor are loc presarea capătului superior al cilindrului la lungimea necesară pentru rolarea falţului. Prin aceasta se înlătură aerul rămas acolo şi are loc prima îndoire a marginii tubului. Mai apoi are loc închiderea cu un falţ dublu sau de alt tip; tuburile pline şi închise se îndreaptă la automatul de divizare.

Productivitatea maşinii este de 80–100 tuburi pe minut.

Tuburile sînt confecţionate din aluminiu de marca A6 sau A7 (STS–11069–64). Suprafaţa interioară a tuburilor este acoperită cu lac de marca FL–559, iar cea exterioară – cu vopsea de email, admisă cu acest scop de Ministerul Sănătăţii. Pe tuburi se menţionează conţinutul etichetei: denumirea unguentului, cantitatea în grame, numărul (şarjei) (se face prin imprimare pe codiţa tubului), termenul valabilităţii. Pentru a asigura integritatea în timpul transportării şi a manipulării lor, tuburile se introduc în cutii de carton pe care, în afară de indicaţia de mai sus, este indicat ministerul, denumirea uzinei, simbolul uzinei, condiţiile păstrării, preţul. Conţinutul unguentului, de obicei, este indicat în instrucţie. Volumul tubului este de 5, 10, 25 g.

24.5. EXEMPLE DE PREPARARE A UNGUENTELOR

24.5.1. Unguente aliaje, soluţii şi suspensii

Unguente aliaje. Prepararea unguentelor din grupa dată este alcătuită din următoarele operaţii: topirea părţilor componente şi filtrarea aliajului. Cu scopul de a nu supraîncălzi aliajul şi a economisi energia, topirea se începe cu ingredientul greu fuzibil, după ce se aduc părţile componente rămase în ordinea micşorării temperaturii de topire. După topirea componentelor unguentul ca atare este gata. Fiind încă în stare lichidă, el se divizează în ambalajul corespunzător. În acele cazuri, cînd părţile componente conţin impurităţi insolubile la topire, ele se separă prin sedimentare şi strecurarea ulterioară sau prin filtrarea printr-o sită metalică fină. Dacă, răcindu-se, unguentul formează grunji, omogenizarea se atinge prin amestecarea continuă în cazan pînă la răcirea completă sau, în caz de necesitate, trecînd unguentul răcit printr-un omogenizator cu trei valţuri.

Unguentul naftalan *(Unguentum Naphthalani)* – aliaj alcătuit din 70 părţi de nafta-naftalan, 18 părţi parafină şi 12 părţi petrolat.

Unguentul cetaceu *(Unguentum Cetacei)* – aliajul 1 parte de ceară albă, 2 părţi de spermacet şi 7 părţi ulei de piersic.

Unguente-soluţii. Se prepară în modul următor: prepararea excipientului; dizolvarea substanţelor medicamentoase în excipient. Cînd este necesar, soluţia grasă se strecoară şi se amestecă pînă la răcire.

Unguentul Boum-Benge *(Unguentum Boum-Benge).* Componenţa: mentol 3,9 (sau ulei de mentă 7,8) părţi, metilsalicilat 20,2 părţi, vaselină 68,9 părţi şi parafină 7 părţi. Mai întîi se topesc vaselina cu parafina, aliajul se răceşte pînă la 35°C şi se amestecă cu ingredientele rămase. După aceasta amestecarea continuă încă 3 ore.

Unguente-suspensii. Prepararea unguentelor din grupa dată este alcătuită din trei operaţii: 1) prepararea excipientului; 2) prepararea suspensiei substanţelor solide în lichid vîscos; 3) omogenizarea. Substanţele medicamentoase se încorporează în porţiuni mici fin pulverizate în excipientul topit în care lucrează continuu malaxorul. Omogenizarea deplină se atinge prin trecerea amestecului prin moara cu trei valţuri.

Să examinăm schema producerii unguentului-suspensie de zinc oxid. *(Unguentum Zinci)* (fig. 190).

Vaselina se cîntăreşte direct în vase şi cu ajutorul autocarului (2) se trece în camera Krupin (3). În această cameră vaselina se topeşte şi se trece în reactor (5). Dacă excipientul trebuie de întărit, în reactorul (4) cu cămaşă de abur

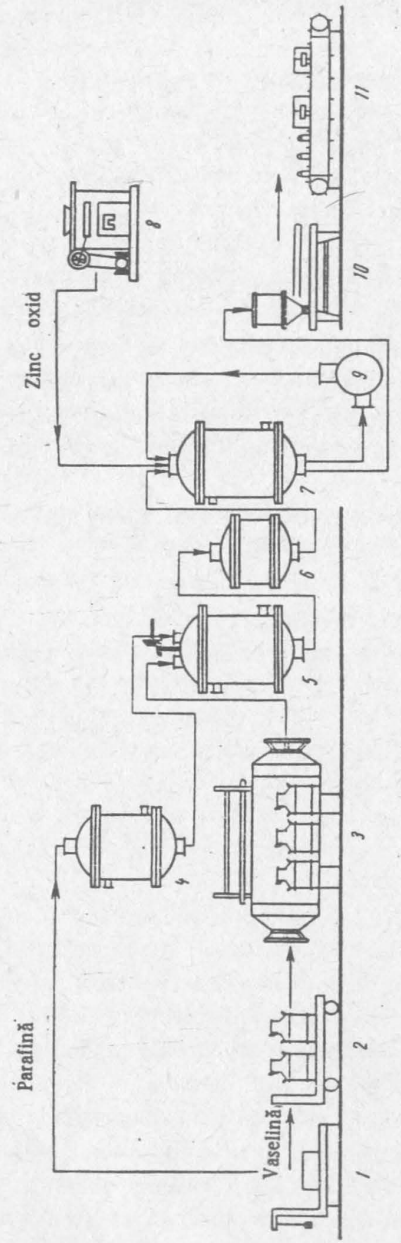


Fig. 190. Schema tehnologică de producere a unguentelor (pe exemplul unguentului de zinc). Lămurire în text

se încarcă parafina şi după topire se trece în reactor (5), unde se amestecă cu vaselina. Excipientul rezultat se filtrează prin filtrul de presiune (6) în reactor (7), unde se prepară unguentul. În acelaşi reactor se trece zincul oxid preliminar cernut prin sită (8). Unguentul obţinut se omogenizează prin omogenizator (9) şi se trece la divizare (10, 11).

24.6. PASTE

Pastele sînt unguente-suspensii cu un conţinut de peste 25% de substanţă medicamentoasă solidă dispersată într-un excipient gras sau hidrofil.

În paste se prescriu o serie de substanţe, ca de exemplu amidon, zinc oxid, calciu carbonat, talc, acid salicilic etc.

Ca vehicule se folosesc baze constituite din amestecuri de produse lipofile: ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc. sau baze hidrofile: glicerogeluri de amidon, de gelatină, de pectină etc.

Medicamentele încorporate în paste au o penetraţie redusă, comparativ cu aceleaşi substanţe preparate sub formă de unguente.

Unguentele sînt oclusive, macerante, penetrante şi produc încălzirea locului pe care au fost aplicate în timp ce pastele absorb secreţiile, sînt mai puţin impermeabile, mai puţin penetrante şi macerante, asigură aderenţa după aplicare şi sînt mai bine suportate.

Pastele se folosesc de preferinţă în tratamentul leziunilor acute, cu tendinţa de a forma cruste, de a supura sau a prezenta veziculaţii, cazuri în care unguentele anhidre sînt contraindicate.

Pastele se prepară la fel ca şi unguentele-suspensii. Avînd în vedere conţinutul crescut în faza solidă, pentru obţinerea unor preparate uniforme trebuie respectate anumite condiţii. Astfel, faza solidă se încorporează sub formă de pulbere foarte fină, într-un cazan cu manta în masa topită, pentru a obţine un amestec uniform care mai apoi se omogenizează corespunzător.

Unguente-emulsii. Prepararea unguentelor-emulsii este alcătuită din următoarele etape: 1) prepararea excipientului – faza lipidă; 2) prepararea fazei apoase – soluţia apoasă a substanţelor medicamentoase; 3) emulsionarea; 4) omogenizarea. Stabilitatea şi gradul de dispersare alături de proprietăţile individuale ale emulgatorului prezintă funcţia concentraţiei lui şi a metodelor de prelucrare a unguentelor. În cazul preparării unguentelor-emulsii de tipul U/A emulgatorul se dizolvă în faza lipidă sau apoasă.

Emulsionarea se efectuează prin amestecare, care asigură gradul necesar de dispersie. Faza lichidului dispersat se încorporează în porţiuni mici şi numai

după aceea, cînd cea preliminară a fost emulsionată pe deplin. Dacă volumul lichidului pentru emulsionare nu-i mare, este de ajuns a-l emulsiona prin amestecarea riguroasă direct în cazan.

Ca exemplu vom examina prepararea unguentului Konikov *(Unguentum Konikovi).* Componenţa (părţi): etacridină lactat 0,3, apă purificată clocotită 1,5, untură de peşte vitaminizată – 35,0, miere de albine – 65,0. La miere se adaugă printr-o amestecare riguroasă soluţia coloidală de etacridină lactat în apă. Apoi, continuînd amestecarea în porţiuni mici (de 10–12 ori), se adaugă untura de peşte. Calitatea unguentului se determină prin lipsa petelor grase pe partea opusă a hîrtiei de filtru cînd se aplică o picătură de unguent. Se obţine o emulsie metastabilă de tipul A/U; untura de peşte se menţine dispersată de vîscozitatea mierii. Ambalarea se face în borcănaşe de 100 g.

Unguente combinate. Prepararea unguentelor combinate este alcătuită din următoarele etape: 1) prepararea excipienţilor; 2) prepararea fazei apoase – soluţia substanţelor medicamentoase; 3) emulsionarea; 4) încorporarea substanţelor medicamentoase solide; 5) omogenizarea. Substanţele solide se adaugă la emulsia rezultată în cazanul cu malaxor, fără a întrerupe lucrul lui.

Unguentul Wilkinson *(Uguentum Wilkinsoni).* Componenţa (părţi): calciu carbonat – 10,0, sulf depurat şi gudron lichid – cîte 15,0, unguent de naftalan şi săpun medicinal – cîte 30,0, apă – 4,0. În cazanul încălzit se topeşte unguentul naftalan. Concomitent într-un vas separat se amestecă săpunul medicinal răzmuiat în apă cu gudronul pînă se obţine un lichid omogen, care mai apoi se încorporează în unguentul de naftalan prin amestecare continuă. La emulsia obţinută se adaugă în porţiuni calciu carbonat şi sulful, totul se amestecă riguros. Unguentul răcit se omogenizează în moara cu trei valţuri. Ca rezultat ia naştere un sistem polifazic, alcătuit din unguent naftalan (unguent aliaj), faza suspendată (sulf, calciu carbonat) şi faza emulsionată (apa şi gudronul). Săpunul conţine componente alcaline libere, care afînează puternic epidermul. Absorbindu-se în piele, aceste substanţe dizolvă carapacea căpuşei de scabie. Sulful şi gudronul intensifică acţiunea antiparazitară, micşorînd proprietăţile iritante.

Unguentul "Sunoref" *(Unguentum "Sunoref").* Componenţa (părţi): streptocid, sulfadimezin, norsulfazol – cîte 5, efedrină clorhidrat – 1, camfor – 3, ulei de eucalipt – 5 picături la fiecare 100,0 g de unguent, baza lanolină-vaselină (1 + 2) – pînă la 100. Sistemul: soluţia (uleiul eteric şi camforul în excipient – aliaj) + suspensia (sulfanilamide) + emulsia (soluţie de efedrină în apă, emulsionată cu lanolina). Unguent pentru tratarea rinitelor.

Unguente cu excipienţi-emulsivi. Prepararea unguentelor pe excipienţi-emulsivi este alcătuită din trei operaţii: prepararea emulgatorului, unguentului excipient şi a unguentului propriu-zis.

Excipient emulsiv consistent. Cu ajutorul emulgatorului T-2 al apei şi vaselinei se obţine excipientul emulsiv consistent de componenţa: vaselină 60 părţi, emulgator T-2 – 10 şi apă 30 părţi.

Unguentul de sulf *(Unguenti sulfurati).* Se prepară conform formulei: sulf depurat 100 părţi, excipient emulsiv consistent 200 părţi.

Prepararea excipientului emulsiv. În cazanul pentru unguente se topeşte vaselina şi emulgatorul, se adaugă apa la temperatura 90–95°C şi se amestecă timp de 10–15 min. Viteza de rotaţie a malaxorului 1400 turaţii/min. Cînd excipientul este gata, viteza de rotaţie se schimbă brusc sau se înlocuieşte cu un alt malaxor cu un număr de rotaţii 30–50 pe min. În cămaşă se introduce apă pînă la răcirea emulsiei, după ce ea se lasă pe 24 de ore pentru a se stabiliza, iar a doua zi se omogenizează. Excipientul emulsiv consistent are o culoare albă sau alb-surie, moale la pipăit, de consistenţa unguentului.

Prepararea unguentului. Mai întîi se triturează în pulbere fină sulful, şi la el treptat se adaugă excipientul. Se amestecă bine şi se omogenizează. Se obţine unguent de culoare galbenă şi consistenţă omogenă.

Unguente şi paste de protecţie. Unguentele de protecţie sînt, în primul rînd, destinate să prevină apariţia dermatozelor profesionale. De obicei, nu conţin substanţe medicamentoase.

Aceste preparate, denumite şi creme barieră, deoarece au rolul de a izola pielea de contactul cu diferite noxe, trebuie să îndeplinească o serie de condiţii:

– să protejeze pielea faţă de substanţele nocive, fără să fie modificate de acestea (să nu dizolve sau să se amestece cu substanţele agresive);

– să aibă o consistenţă potrivită pentru a putea fi aplicate uşor, să formeze un film rezistent care să nu se îndepărteze în procesul de muncă şi să nu împiedice lucrul;

–să fie bine suportate şi să nu împiedice schimburile normale ale dermului;

–să se îndepărteze uşor.

Fiind date caracteristicile foarte diverse ale agenţilor cu care se lucrează în diferite ramuri industriale, se folosesc diferite tipuri de preparate specifice cît mai adecvate scopului. Astfel, se întîlnesc unguente protectoare împotriva soluţiilor apoase, împotriva coloranţilor, împotriva uscăciunii pielii sau a acţiunii unor detergenţi, împotriva solvenţilor organici, împotriva uleiurilor şi

grăsimilor, precum şi unele produse de protecţie faţă de anumite substanţe chimice toxice.

Formularea unguentelor de protecţie se face pentru a realiza prin aplicarea pe piele o barieră fizică sau fizico-chimică pentru un agent sau grup de agenţi nocivi. În multe cazuri acţiunea protectoare se datoreşte antagonismului hidrofilie-hidrofobie care face ca sistemul agent de protecţie – agent de iritaţie să nu fie miscibil.

Unguentele cu caracter hidrofob sînt folosite pentru a proteja mîinile de acţiunea iritantă a feluritor soluţii apoase.

Unguentele cu siliconi sînt cele mai eficace şi mai răspîndite, deoarece formează un film rezistent şi durabil faţă de soluţii apoase acide, alcaline, de săruri corosive sau de săpun.

Pentru a se ajunge la un efect de barieră corespunzător se folosesc asocieri de uleiuri de silicon cu vîscozitatea cuprinsă între 30 şi 500 cP. În general este mai eficient un amestec de uleiuri cu vîscozităţi diferite decît un silicon unitar.

Deşi sînt puternic hidrofobe, peliculele de siliconi nu împiedică complet transpiraţia, ceea ce le face uşor suportate. Proporţia utilă de uleiuri de siliconi într-un unguent de protecţie este de 10–12%. Prepararea unguentelor cu siliconi pune probleme dificile, deoarece aceştia sînt greu miscibili cu multe componente obişnuite ale unguentelor lipofile: derivaţi de hidrocarburi, uleiuri vegetale, ceară.

Pentru a se obţine produse omogene se adaugă cetaceu, alcool cetilic, pulberi de zinc oxid, aminobentonit sau agenţi tensioactivi.

În literatură se întîlnesc numeroase formule asemănătoare de unguente şi emulsii cu caracter hidrofob:

– ulei de siliconi DC 200 (200 000 cSt) 24,0 g, ulei de siliconi DC 20 (1000 cSt) 40,0 g, arlacel 83 *(sorbitan sesquioleat)* 6,0 g, ceară 20,0 g, lanolină 10,0 g;

– ulei de siliconi DC 200 – 30,0 g, alcool cetilic 10,0 g, vaselină 60,0 g;

– lanolină 50,0 g, vaselină 6,0 g, ulei de măsline 34,0 g, ulei de siliconi 40 cSt 10,0 g.

În toate cazurile componentele se topesc pe baia de apă la circa 80°C, apoi amestecul se triturează pînă la răcire.

I.E.Barbăroşie a propus în calitate de unguent de protecţie hidrofob un gel oleofil alcătuit din 20–30% aminobentonită şi 70–80% ulei de silicon "Esilon–5". Se prepară gelul de protecţie prin amestecarea gelului de aminobentonită (octadecilamin) în eter cu lichidul polietilsiloxan "Esilon–5" din raportul 20–30% de aminobentonită în unguentul finit. După adăugarea esilonului gelul

se amestecă 30 min., apoi se încălzeşte în cazanul cu cămaşă, amestecînd continuu pînă la evaporarea completă a eterului. Gelul de aminobentonită obţinut este de consistenţă moale, care-şi păstrează stabilitatea timp îndelungat. Gelul se aplică uşor pe piele, formînd un film rezistent faţă de apă şi soluţii apoase iritante ale pielii, în proces de lucru nu se îndepărtează de pe piele circa patru ore, este suportat uşor şi nu împiedică schimburile normale ale dermei. Fiind încălzit la 70-80°C, gelul nu-şi schimbă consistenţa. Pentru a înlătura preparatul de pe piele se recomandă de şters pielea cu materie şi de spălat cu puţin eter, apoi cu detergenţi. Preparatul realizează protecţia faţă de soluţiile apoase agresive pielii.

Pentru a evita acţiunea nocivă a uleiurilor, solvenţilor organici sau lacurilor se utilizează unguente cu caracter *hidrofil.* Contactul prelungit cu solvenţii organici şi substanţele asemănătoare duce la dizolvarea lipidelor din piele şi scăderea pH-ului, descuamare, fisuri. Unguentele grase anhidre de tip A/U, unguentele emulsii, emulsiile lichide sau peliculele hidrofile sînt utilizate în astefel de cazuri ca remedii protectoare.

Un grup de unguente-creme recomandate sînt unguentele obţinute prin saponificare cu stearaţi alcalini sau de trietanolamină. Alte unguente conţin ceruri emulgatoare anionice sau neionice asociate cu derivaţi de hidrocarburi, acid stearic, ceară. Deseori printre componente figurează şi uleiul de siliconi care, deşi are caracter hidrofob, imprimă preparatelor o pronunţată capacitate protectoare. Sînt întîlnite şi hidrogeluri de amidon, pectină, alcool polivinilic, carbopoli derivaţi hidrosolubili de celuloză. În multe unguente se adaugă argile coloidale ca: bentonita, aluminiul hidroxid coloidal etc.

Ca exemplu de unguent hidrofil poate servi pasta de protecţie IER–1 *(Pasta defendes IER–1).* Se prepară din: săpun medicinal 12 părţi, caolin 40 părţi, glicerol 10 părţi, apă în cantitatea necesară.

În cazanul pentru unguente săpunul medicinal conform calculelor se neutralizează cu acid oleinic, se adaugă apă şi la temperatura de 60–70°C se amestecă cu glicerol. Apoi prin malaxarea continuă a amestecului se încorporează caolin. Pasta reprezintă suspensia de caolin în bază săpun-glicerol.

Capitolul 25

EMPLASTRE. LICHIDE ADEZIVE. SINAPISME

25.1. EMPLASTRE *(EMPLASTRA)*

Emplastrele prezintă o formă medicamentoasă destinată pentru uz extern. Au proprietatea de a adera la piele. La temperatura normală partea adezivă a emplastrului este solidă, însă la temperatura corpului devine moale şi lipicioasă. Pentru comoditatea utilizării emplastrele se întind pe textile sau hîrtie. Explastrele pot fi întrebuinţate: în protecţia unor suprafeţe ale corpului de acţiunea toxică; pentru acoperirea defectelor pielii; pentru acoperirea plăgilor; pentru fixarea pansamentelor.

Emplastrele folosite în aceste scopuri se numesc epidermice. În componenţa emplastrelor intră diferite substanţe medicamentoase cu acţiune terapeutică asupra pielii. Un astfel de emplastru se numeşte endermatic. Emplastrele cu substanţe medicamentoase care penetrează pielea se numesc diadermatice.

Emplastrele epidermice trebuie să adere bine la piele şi să n-o irite. Emplastrele endermatice şi diadermatice sînt mai emoliente după consistenţă şi trebuie să asigure efectul substanţelor medicamentoase, uşurînd penetraţia lor la adîncimea necesară.

În funcţie de componentele pe care le conţin, deosebim emplastre de plumb, emplastre cu răşini şi emplastre cauciucate.

Ca excipienţi la prepararea emplastrelor se folosesc săruri de plumb ale acizilor graşi, diferite lipide (ceara galbenă, uleiul vegetal, grăsimea de porc, lanolina), răşine, balsamuri, uleiuri volatile, cauciucul etc.

Emplastrele de plumb au la bază săruri de plumb ale acizilor graşi (săpunuri de plumb) şi sînt preparate în prezenţa sau în absenţa apei. Ele pot conţine eventual şi alţi excipienţi sau substanţe active.

Emplastrele răşinoase au la bază răşini naturale sau sintetice care sînt asociate cu un excipient gras. Acestea au o consistenţă mai scăzută.

Emplastrele cauciucate, obţinute prin încorporarea substanţelor active într-o masă cu baza de cauciuc, se caracterizează prin faptul că sînt întinse pe un suport de textile (ţesătură).

După formă emplastrele pot fi: cilindrice, paralelipipedice sau emplastre întinse pe pînză sau alt material, sparandrape sau colemplastre *(emplastra extensa, sparandrapa)*, emplastre întinse pe ţesut de tifon, satin, hîrtii emplastrice şi lichide adezive.

Emplastru simplu de plumb (Emplastrum plumbi simplex, Emplastrum diachylon simplex). Componenţa: ulei de floarea-soarelui 10 părţi, untură de porc purificată 10, plumb oxid 10 părţi, apă în cantitatea necesară.

Grăsimile se încarcă într-un cazan de aramă, înzestrat cu malaxor şi se topesc. Apoi încălzirea cu abur se opreşte şi se adaugă plumb oxid în formă de suspensie cu 2 părţi de apă. Se include malaxorul şi peste 15 min. la temperatura 100–110°C peste fiecare 5 min. în cazan se adaugă în porţii mici apă fierbinte, urmărind ca ea să nu se evapore complet. În timpul saponificării care are loc 1,5–2 ore, culoarea iniţială gălbuie a amestecului trece treptat în alb-surie, iar spre sfîrşit – în alb. Astfel are loc reacţia de saponificare, în urma căreia se formează sarea de plumb a acizilor graşi (săpunul de plumb).

Saponificarea se consideră terminată, cînd o probă mică turnată în apa rece formează o masă plastică care nu se lipeşte de degete. Apoi emplastrul se spală de glicerol. Pentru aceasta masa fiind încă fierbinte se toarnă printr-o sită rară în apă caldă, unde ea se răceşte în formă de aţe. Astfel se uşurează spălarea glicerolului. Mai apoi acest amestec se trece în malaxor, încălzit cu aburi, unde se amestecă cu apă caldă. Apoi se scurge, după ce amestecarea cu apă se repetă încă de cîteva ori. Emplastrul spălat astfel se trece din nou în cazan şi se încălzeşte la 105–110°C pînă la evaporarea deplină a apei.

E de menţionat că grăsimile iniţiale trebuie să fie de calitate bună, deoarece altfel emplastrul la conservare va deveni gălbui. Plumbul oxid trebuie să fie pur. Apa trebuie să fie purificată, deoarece carbonaţii, sulfaţii şi carbonul dioxid transformă o parte de plumb oxid în plumb sulfat şi plumb carbonat care nu saponifică grăsimile. Glicerolul şi apele după spălarea lui trebuie înlăturate complet, de altfel emplastrul nu va fi plastic, stabil şi repede va deveni sfărîmicios (fragil).

Emplastrul rezultat se modelează în formă de cilindri subţiri, care se învelesc cu hîrtie de pergament sau cerată. Cilindrii pot fi obţinuţi de asemenea şi prin presare.

Emplastrul de plumb ca atare nu se întrebuinţează, însă intră în componenţa diferitelor emplastre şi a unor unguente.

Emplastre cauciucate (Colemplastra). Emplastrele cauciucate reprezintă amestecuri de cauciuc nevulcanizat cu răşini, balsamuri şi alte substanţe. Prezenţa cauciucului în astfel de emplastre îi redă proprietate lipicioasă (de aderare) şi-i permite o răspîndire largă în calitate de emplastru epidermic.

Înainte de a adăuga cauciucul la masa emplastrului, el se dizolvă în prealabil în benzină în cazane speciale închise etanş. La amestecul obţinut

adaugă restul de substanţe. Apoi masa rezultată se trece la maşina de în-
ıs emplastru, unde ea se întinde pe pînză. Deoarece trebuie de volatilizat
lventul, banda infinită, pe care se mişcă emplastrul întins, este închisă
ır-un dulap, prin care se aspiră aer cald. Dulapul este separat într-un şir
secţii, ce au o temperatură diferită (0, 30, 35, şi 45°C). Emplastrul, trecînd
in aceste secţii se eliberează de solvent şi pentru ca el să se răcească, spre
rşit trece printr-o secţie, în care circulă aer rece. Solvenţii (benzina, eterul)
regenerează.

Emplastre cu răşini. Sînt aliaje ale emplastrului de plumb cu diferite
şini.

Emplastrul de plumb compus *(Emplastrum plumbi compozitum, Empla-
'um gummosum).* Componenţa: emplastru de plumb simplu 85 părţi, colo-
niu 10, terebentină 5 părţi. Emplastrul de plumb şi colofoniu se topeşte în
zane cu încălzire cu aburi. Apoi se adaugă terebentina, se amestecă bine
din masa semirece se modelează sau presează cilindri. Se foloseşte ca iritant
ab.

Emplastre cerate. Excipientul în astfel de emplastre este alcătuit din
iaje de emplastru simplu de plumb cu ceară de albină şi lanolină.

Emplastrul cu epilină *(Emplastrum epilini).* Componenţa: epilină 4 părţi,
nplastru simplu de plumb 54, ceară galbenă 5, lanolină anhidră 22, apă 15
ărţi. Epilina se dizolvă în apă şi se emulsionează cu lanolina anhidră. În
ızanul încălzit cu abur se topeşte ceara, se adaugă emplastru şi prin ameste-
ırea continuă se încorporează epilina emulsionată în lanolină pînă se ob-
ne o masă lichidă omogenă. Livrarea – în flacoane cîte 100 g. Se întrebuin-
:ază extern pentru tratarea maladiilor provocate de ciuperci pe suprafeţele
ăroase ale corpului.

*Emplastru adeziv elastic extern. Leucoplaste. (Emplastrum adhezivum
'asticum externum).* Componenţa: colofoniu 22,4 părţi, ceară galbenă 8,4,
nc oxid 24,4, lanolină anhidră 22,4, cauciuc 22,4 şi benzină 102 părţi. Toate
ıbstanţele iniţiale trebuie să fie lipsite de apă, deoarece ea la început face
lmul emplastrului adeziv (lipicios), iar peste un oarecare timp – uscat, sfă-
micios, dezaderează de pe ţesut. Umiditatea reziduală trebuie să fie de circa
,5%. Colofoniul se adaugă cu scopul de a ridica emolierea masei. Deoarece
olofoniul conţine acizi de răşini, cu scopul micşorării acţiunii iritante a lor
e adaugă zinc oxid. El, totodată, usucă puţin emplastrul şi preîntîmpină
ıurdărirea uşoară. Lanolina şi ceara preîntîmpină emplastrul de solidificare.
entru a preîntîmpina pierderea elasticităţii cauciucului în amestec se încor-

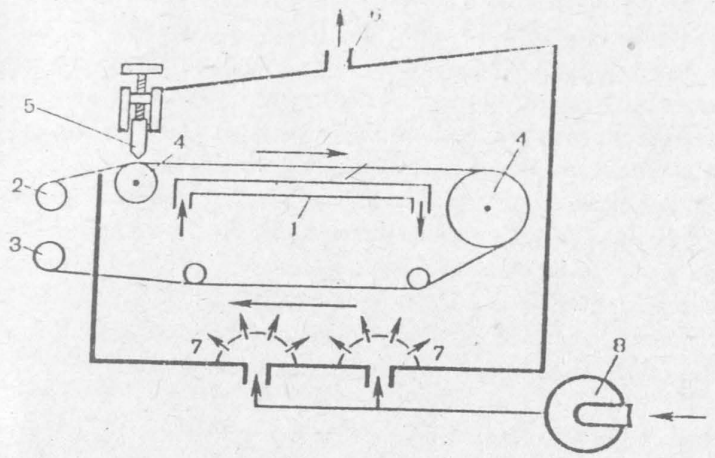


Fig. 191. Schema de lucru a sparadrapierului. Lămurire în text

porează substanţe care încetinesc oxidarea cauciucului. În calitatea acestora mai des se folosesc aldol-$\mathcal{L}$-naftilamina, fenil-$\mathcal{B}$-naftilamina şi paraoxidifenil-amina.

Colofoniul se dizolvă în benzină într-un bac ermetic prin amestecare. Apoi în soluţia colofoniului se aduce cauciucul, care mai întîi gonflează şi apoi treptat se dizolvă în benzină. Aparte se prepară amestecul de lanolină cu antioxidant. Pentru aceasta într-o parte de lanolină (1/8) topită la temperatura 50°C în porţiuni se adaugă antioxidantul. Masa se amestecă minuţios şi se trece prin omogenizatorul cu trei valţuri. Apoi se prepară amestecul din lanolină, ceară şi zinc oxid (excipientul de zinc): se topeşte lanolina şi ceara, iar la aliajul rezultat se adaugă prin amestecare zinc oxid, după ce masa se trece prin omogenizator. Soluţia de clei filtrată, pasta antioxidantului şi excipientul de zinc se încarcă într-un bac cu malaxor şi se amestecă timp de 6 ore.

Masa preparată se descarcă din bac şi cu ajutorul sparadrapierului (maşina de întins cleiul) se întinde în acelaşi timp pe două benzi de pînză (fig. 191).

Cu jumătate de oră înainte de lucru în plita maşinii de încălzire şi uscare (1) se introduc aburi şi se încălzeşte pînă la temperatura de 100–105°C. Banda se deapănă pe un sul de lemn (2). Apoi pe rola de înfăşurare (3) se agaţă al doilea capăt al bandei de pînză, care trece peste rulouri în mişcare (4). Materialul încărcat se trece de 2–3 ori pe deasupra plitelor încălzite şi usucă pînza.

Apoi se coboară cuţitul (5), care regulează grosimea şi uniformitatea stratului pe bandă. După aceasta pe bandă se întinde masa, care prin mişcarea pînzei se răspîndeşte pe toată suprafaţa. Trecînd pe sub cuţit, se reglează grosimea stratului. Apoi banda cu masa întinsă pe ea se mişcă pe deasupra plitei încălzite. Din ea se volatilizează benzina, absorbită prin ţeavă (6). Mai departe banda trece pe deasupra unui curent de aer rece (4–16°C), care se suflă prin deschizături (7) cu ajutorul unui ventilator puternic (8).

Stratul masei emplastrului trebuie să fie de o astfel de grosime, încît o bucată de pînză cu masa unsă de dimensiunile 5× 5 cm cîntăreşte 0,64–0,65 g pentru pînza de articolul 85. Aceasta se atinge prin 6–7 întinderi. Ruloul standardizat astfel se usucă bine deasupra plitelor, se răceşte cu aer suflat şi cu ajutorul maşinii de depănat se deapănă în rulouri a cîte 5,2 şi 1 m. Mai departe ruloul se taie în bobine cu dimensiunile următoare:

1 cm× 1 m	2 cm× 1 m	3 cm× 1 m	4 cm× 5 m
1 cm× 2 m	2 cm× 2 m	3 cm× 5 m	5 cm× 5 m
1 cm× 5 m	2 cm× 5 m	3,5 cm× 5 m	6 cm× 5 m

Bobinele se învelesc în hîrtie cerată şi se introduc în cutii de carton cîte una.

Vaporii de benzină absorbiţi se trec prin adsorber, unde se recuperează. Benzina regenerată se întoarce din nou în producere. Emplastrul se livrează şi cu dimensiunile 4× 10 cm şi 6× 10 cm pe un ţesut de celofibră (fibră sintetică) de culoare gălbuie, acoperit cu un strat protector de celofan şi aranjate în colete cîte 1 bucată.

Emplastrul poate servi şi pentru a încorpora în el substanţe medicamentoase. Drept exemplu poate fi numit emplastrul bactericid *(Emplastrum adhezivum bactericidum)*, care este confecţionat dintr-o căptuşeală de tifon, îmbibată cu soluţia antiseptică (componenţa: furacilină 0,02%, sintomicină 0,08%, verde briliant 0,01% în etanol 40%), şi are o bandă de emplastru pentru fixare. Pe deasupra emplastrul se protejează cu o foaie de celofan, care înainte de întrebuinţare se înlătură. Emplastrul bactericid este un remediu excelent, care preîntîmpină bolile dermato-purulente în caz de leziuni ale degetelor şi braţelor, este comod pentru a oferi asistenţa primordială medicală în viaţa cotidiană, în condiţii de producţie şi în instituţii curative.

Emplastrul se livrează de diferite dimensiuni (tab. 13).

Emplastru cu extract de ardei (Emplastrum capsici). În masa emplastrului se încorporează 8% extract dens de ardei (obţinut special pentru emplastru),

Dimensiunea emplastrelor bactericide (cm)

Tabelul 13

Lungimea	Lăţimea	Lăţimea fişiei bactericide	Lungimea	Lăţimea	Lăţimea căptuşelii antiseptice
10	4	1,5	25	6	2,5
10	6	2,5	25	8	3,5
10	8	3,5	100	6	2,5
25	4	1,5	500	6	2,5

0,6 extract dens de mătrăgună şi 0,6 tinctură de arnică, 22 cauciuc natural, colofoniu de pin 21, lanolină anhidră 18, ulei de vaselină 2%. Se livrează în formă de bucăţi de pînză de formă dreptunghiulară pe care este întins emplastrul, lipite cu suprafaţa emplastrului cîte două pe o foaie de celofan (aflată între ele) şi împachetate în colete de hîrtie. Dimensiunile dreptunghiulare sînt de 12× 18, şi 6× 10 cm. În fiecare colet se află o pereche de emplastre.

25.2. CLEIURI DERMATOLOGICE SAU EMPLASTRE LICHIDE *(EMPLASTRA LIQUIDA)*

Cleiurile dermatologice prezintă lichide, care formează pe piele după volatilizarea solventului un film lipicios elastic şi trainic. Ele se folosesc pe larg în calitate de emplastre epidermatice. Mai des filmul emplastrului se formează cu ajutorul unor asemenea substanţe ca colodiul, colofoniul etc. Pentru a reda amestecului o elasticitate mai mare la el se adaugă ulei vegetal.

Cleiuri coloidale. Colodiu (Collodium) – 4% soluţie de nitroceluloză în amestec de etanol şi eter (20 + 76 părţi). Se foloseşte pentru fixarea pansamentelor chirurgicale şi acoperirea unor plăgi mici.

Colodiu elastic. (Collodium elasticum) – colodiu în care sînt încorporate 3% ulei de ricin cu scopul de a obţine filme elastice.

Lichid pentru calozităţi. (Liquor ad clavos). Componenţa: acid salicilic 1 parte, etanol 96% – 1, colodiu – 8 şi verde de briliant 0,01 parte.

Lichid Novikov (Liquor Novicovi). Componenţa: tanină 1 parte, verde briliant – 0,2, etanol 96% – 0,2, ulei de ricin – 0,5 şi colodiu 20 părţi.

Cleiuri cu răşini. Cleolul (Cleolum). Componenţa: colofoniu 45 părţi, etanol 95% – 37, eter – 17 şi ulei de floarea-soarelui 1 parte. Colofoniul şi uleiul se amestecă cu etanol şi eter şi se lasă în repaus pînă la dizolvarea deplină a colofoniului.

Soluția se sedimentează timp de 24 ore și se filtrează. Preparatul se standardizează pe indicele de aciditate (60–93) și reziduul sec (45–54%). Se folosește pentru fixarea pansamentelor chirurgicale.

Cerigelul (Cerigelum). Componența: polivinilbutirat 4 g, cetilpiridin clorid – 0,2, alcool etilic 96% – 100 g. Este un lichid incolor, transparent, puțin vîscos. Se folosește pentru formarea unui film pe mîinile chirurgului și ale persoanelor medicale înainte de operații și diferite manipulări ce au loc la prepararea sîngelui, a preparatelor bacteriene și substituenților lor. Preparatul are o acțiune antibacteriană pronunțată.

Furaplastul cu perclorvinil (Furaplastum cum perchlorvinilo). Componența: furacilină 0,25 g, acetonă 400 ml, cloroform 475 ml. Se folosește pentru tratarea unelor leziuni mici ale pielii (lovituri, zgîrieturi, crăpături, tăieturi etc.).

25.3. SINAPISME. HÎRTIA DE MUȘTAR *(SINAPISMATA)*

Sinapismele prezintă niște foi de hîrtie dreptunghiulară cu dimensiunile de 8–12,5 cm, acoperite dintr-o parte cu un strat de pulbere degresată a seminţelor de muștar de grosimea 0,3–0,55 mm. În calitate de materie primă servește sămînța de muștar de diverse specii (creț și negru – *Semina sinapis junceae* și *Semina sinapis nigrae).* Seminţele după străpungerea învelișului se macină și din pulberea lor cu presa hidraulică se stoarce uleiul gras. Restul uleiului gras din turtele oleaginoase se extrage apoi în aparate tip Sokslet. Prezența uleiului gras influențează asupra calității sinapismelor – încetinează efectul terapeutic și micșorează stalibilitatea lor la conservare (pulberea de muștar rîncezește și se desprinde de la hîrtie). Din pulberea degresată de muștar se prepară o pastă prin amestecarea ei cu soluția cauciucului în benzină. Aplicarea se efectuează cu ajutorul mașinii de emplastre. Fiinţează și altă metodă: banda de hîrtie mai întîi se unge cu soluția cleiului (soluția de cauciuc). La ieșirea de sub pîlnie a hîrtiei se aplică pulberea de muștar, care acoperă cu un strat subțire și uniform suprafața proaspăt lipicioasă. Hîrtia se trece printre valțuri care tipăresc stratul de muștar, apoi prin cutia (lada) lungă cu calorifere de încălzire și cu o ventilare puternică.

Procesul tehnologic constă din următoarele etape: 1) prepararea cleiului; 2) prepararea masei de muștar; 3) ungerea masei pe hîrtie, uscarea și tăierea ruloului; 4) divizarea și ambalarea; 5) recuperarea benzinei (fig. 192).

Prepararea cleiului. Cauciucul natural de la depozit se trece în cameră (6), unde se tratează cu aburi timp de 24–36 ore. Cauciucul înmuiat se taie cu un

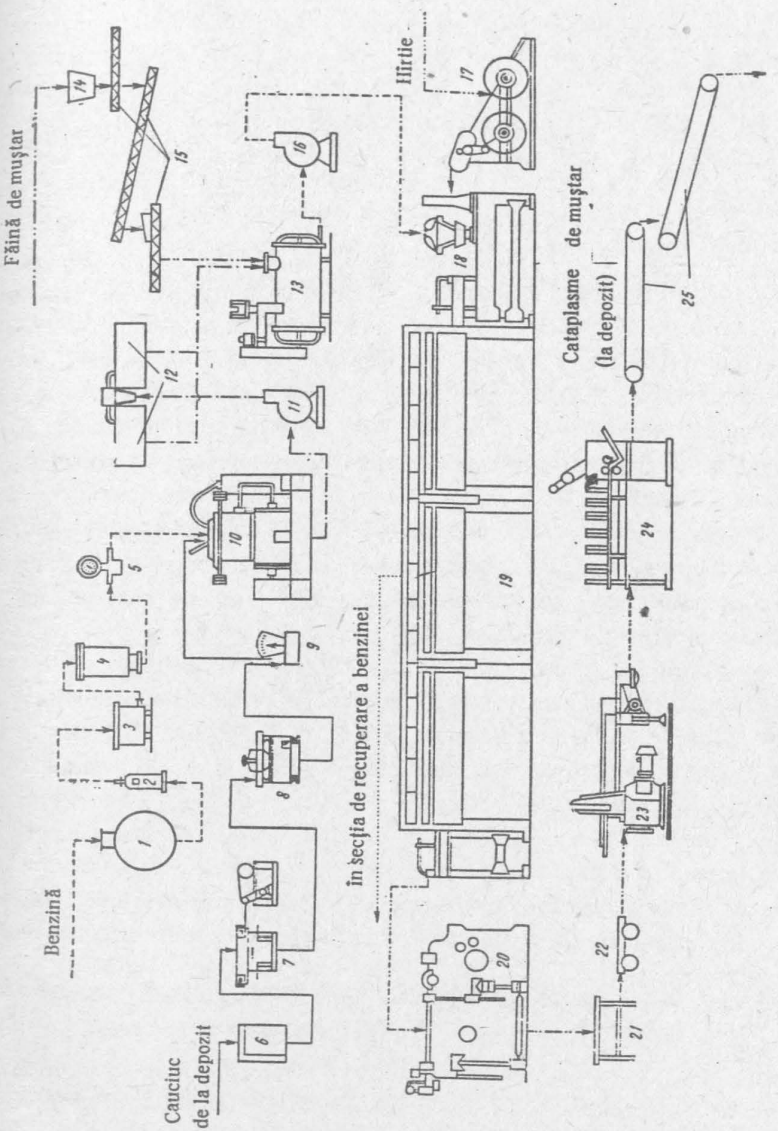


Fig. 192. Schema tehnologică de preparare a sinapismelor. Lămurire în text

cuţit mecanic în plăci de lăţimea 60 mm, care mai apoi,cu un cuţit în formă de disc,se taie în cuburi de dimensiuni 60× 60× 60 mm. Cauciucul tăiat se trece în malaxorul de clei 10. Se include malaxorul planetar pe 30–60 min.; se obţine o soluţie de cauciuc de 1,35 – 2% în benzină. Cleiul se transferă cu pompa (11) în bacul cu filtru (12), unde are loc separarea bucăţilor de cauciuc nedizolvate de cleiul finit. Cauciucul nedizolvat se reîntoarce în malaxorul cu clei.

Prepararea masei de muştar. Masa de muştar prezintă un amestec de clei de gumă şi pulbere de muştar în raportul 1 : 1 – 1,1 : 1. Conţinutul uleiului eteric în turte trebuie să fie nu mai mic de 1,11%. Cleiul de gumă din recipientul (12) se scurge liber în malaxor (13). Pulberea muştarului din buncărul (14) se trece cu melcul pe sită (15) pentru a fi cernut de particulele groscioare şi impurităţi colaterale şi mai apoi în malaxorul (13), unde ea se amestecă împreună cu cleiul de cauciuc pînă se va obţine o masă omogenă. Amestecul rezultat cu ajutorul pompei (16) se trece pe masa cu albie (18) pentru ungere.

Ungerea ruloului de hîrtie cu amestecul de muştar, uscarea şi tăierea în foi. Procesul ungerii, uscării şi tăierea se face la o instalaţie ce lucrează instantaneu. Ruloul de hîrtie se fixează în portruloul (17). Capătul hîrtiei se întinde în spaţiul dintre plită şi cadă. Cada (18) pentru masa de muştar are un dispozitiv, ce permite a regla spaţiul în dependenţă de grosimea ungerii. Cada şi plita sînt confecţionate din alamă. Marginea hîrtiei se întăreşte (fixează) de transportorul instalat în camera uscătoriei (19), după ce instalaţia se include în lucru. Hîrtia, trecînd pe sub cuvă, se acoperă pe suprafaţa superioară cu un strat de masă de muştar de grosimea 0,3–0,5 mm. Trecînd prin camera de uscare, ruloul se încălzeşte de la încălzitorii radianţi şi se suflă cu aer cald, care pătrunde prin fisurile instalaţiei de suflare perpendicular suprafeţei ruloului. Timpul uscării – 45 min., temperatura – 80°C. La temperaturi mai ridicate fermentul mirozina se descompune şi sinapismele pierd calitatea lor. Amestecul de aer şi benzină ce se formează incontinuu se absoarbe treptat şi se trece la recuperare. Productivitatea unei camere de uscare este cca 74 000 de sinapisme pe oră.

Banda de hîrtie uscată din camera instalaţiei de uscare se îndreaptă spre maşina de tăiat (20), unde ea se taie în foi cu dimensiunile 76 × 90 cm. Foile sinapismelor se răcesc timp de 24 ore după ce ele se trec la masă (21) pentru a fi clădite şi etichetate şi mai departe la maşina de tăiat (23), unde foile se taie în sinapisme aparte. După tăiere se face rebutarea sinapismelor care nu-s tăiate drept sau cu alte deficienţe.

Ambalarea. Sinapismele selectate pentru întrebuinţare se ambalează la automat (24). Sinapismele se livrează în cutii de celofan sau colete confecţionate din hîrtie parafinată cîte 10 bucăţi. Fiecare sinapism are pe verso indicat modul de întrebuinţare. Sinapismele se livrează cîte 600 în cutii.

Recuperarea benzinei. Recuperarea vaporilor de benzină din amestecul de aer cu benzină se efectuează cu adsorberi, în care în calitate de adsorbent se foloseşte cărbunele activat de calitatea AR–3. Vaporii de benzină se extrag cu cărbune din amestecul de gaze pînă se observă vapori de benzină trecuţi în aer. După aceasta cărbunele este prelucrat cu aburi direcţi (100–105°). Aburul direct, nimerind în adsorber, ridică temperatura cărbunelui şi dezlociueşte vaporii de benzină, ocupînd locul lor. Vaporii de benzină şi de apă condensaţi nimeresc în separator, unde benzina se separă de apă şi se îndreaptă în depozitul pentru benzină.

Cînd desorbţia se termină pentru înlăturarea apei din cărbune el se suflă cu aer fierbinte, temperatura fiind de 100°C pînă atunci, cînd umiditatea aerului va deveni 5%. Suflînd aer atmosferic, cărbunele se răceşte, şi adsorberele sînt gata pentru alte cicluri noi. De obicei se folosesc cîţiva adsorberi, ce condiţionează procesul continuu.

Folosirea sinapismelor ca remedii iritante se bazează pe hidroliza glicozidei sinigrina, aflată în seminţele muştarului negru sau creţ, şi eliberarea prin aceasta a uleiului volatil de muştar, care-i alcătuit complet din alilizotiocianat. Această hidroliză are loc numai în condiţii, cînd în turte s-a păstrat enzima emulsina (mirosina).

$$CH_2 - CH - CH_2 - N = \begin{matrix} O - SO_2OK \\ | \\ C \\ | \\ S - C_6H_{11}O_5 \end{matrix} + H_2O \rightarrow C_6H_{12}O_6 + KHSO_4 + C_3H_5NCS$$

Aprecierea calităţii sinapismelor se efectuează după conţinutul de alilizotiocianat, care într-un sinapism (100 cm^2) trebuie să fie nu mai puţin de 0,0119 g. În afară de aceasta sinapismele se cufundă pe 5–10 secunde în apă cu temperatura 37°C, după ce se lipesc strîns de pielea braţului superior. Sinapismul trebuie să irite puternic şi să roşească pielea după 5 min. Cutiile cu sinapisme trebuie păstrate neapărat la loc uscat. Termenul valabil – 6 luni. În prezenţa apei are loc hidroliza sinegrinei şi sinapismele îşi pierd acţiunea.

Capitolul 26

SĂPUNURI (Sapones)

Săpunurile sînt preparate farmaceutice constituite din sărurile alcaline ale acizilor graşi superiori, mai ales ale acizilor stearic, palmitic, oleic, precum şi ale acizilor graşi ai uleiurilor vegetale.

Săpunurile prezintă produse semifinite şi servesc ca excipienţi la prepararea unor forme medicamentoase de uz extern.

Ca preparate dermatologice săpunul de natriu şi kaliu intră în componenţa diferitelor unguente. Săpunurile de calciu şi zinc ale acizilor graşi superiori se folosesc ca emulgatori la prepararea bazelor de unguente tip emulsie. Zincul oleat se prescrie ca unguent emolient la leziuni cutanate. Aluminiul şi zincul stearate se folosesc pe larg în cosmetică la prepararea pudrelor. Săpunurile de plumb alcătuiesc partea principală a emplastrelor. Spre deosebire de săpunurile de natriu şi kaliu, cele ale metalelor bi- şi trivalente ("săpunurile metalice") sînt insolubile în apă. Primele intră în componenţa diferitelor linimente. Săpunurile de natriu şi kaliu au şi acţiune laxativă. Se folosesc de asemenea ca antidot în caz de intoxicaţie a pielii cu acizi.

26.1. SORTIMENTUL SĂPUNURILOR

În sortimentul săpunurilor medicinale intră săpunul "medicinal" (de natriu) şi "verde" (de kaliu), cît şi un şir de componente, care încorporează substanţe dezinfectante şi insecticide.

Săpunul medicinal (Sapo medicatus). Pentru prepararea lui se iau 130 părţi de soluţie natriu hidroxid 15% (1,168–1,172), 50 de untură de porcine, 50 de ulei de floarea-soarelui, 12 de etanol, 40 de natriu clorid, 5 de kaliu carbonat şi 250 părţi de apă. În cazanul înzestrat cu cămaşă de vapori se introduc grăsimile, amestecul se încălzeşte pînă la 100–105°C, prin amestecare se introduce o cantitate neînsemnată de soluţie de natriu hidroxid. Primele porţii de săpun primit servesc ca emulgator, care asigură emulsionarea de mai departe a grăsimilor în soluţia alcalină. Contactînd cu picăturile grase, alcaliile le saponifică şi astfel se măreşte progresiv cantitatea săpunului obţinut, ducînd la dispersarea de mai departe a grăsimii. După ce s-a obţinut emulsia, se adaugă în porţiuni mici restul de bază şi spre sfîrşit, pentru accelerarea reacţiei, se adaugă etanolul. Cînd amestecul devine omogen, se

adaugă încet 130 părţi de apă fierbinte şi se continuă încălzirea pînă la saponificarea deplină. Astfel amestecul devine o masă strălucită transparentă omogenă (clei saponificat), solubilă în apă fiartă fără eliminarea grăsimilor. Procesul fierberii continuă 5–6 ore. Pentru salifierea săpunului în cleiul fierbînd se adaugă soluţia de 40 părţi natriu clorid şi 5 părţi de kaliu carbonat în 120 părţi apă. Kaliul carbonat se adaugă pentru precipitarea impurităţilor posibile în natriu clorid a sărurilor de magneziu şi calciu, cu care acizii graşi formează săruri insolubile. Săpunul salifiat şi răcit în formă de bucăţi se separă de la soluţia alcalină, se spală de cîteva ori în cîteva porţii de apă rece şi fiind strîns într-un ţesut, se presează sub presă pentru a se separa apa rămasă. Apoi săpunul se transformă în bucăţele mici sau în tăiţei şi se usucă la o temperatură normală în dulapul de uscare pe nişte tave sau, mai bine, în uscătorii cu bandă. După uscare săpunul se transformă într-o pulbere fină. Pulbere de calitate bună se obţine în uscătorii prin pulverizare. Preparatul finit se divizează în borcane de sticlă. Deoarece praful săpunului irită mucoasele, lucrătorii în perioada de lucru trebuie să fie protejaţi cu ochelari şi aspirator.

Săpunul verde sau de kaliu (Sapo viridis seu Sapo Kalinus viridis). Se prepară prin saponificarea a 50,0 g de ulei vegetal cu o soluţie de 9,50 kaliu hidroxid în 15 ml apă şi încălzirea pe baia de apă la temperatura de 70–80°C. Se adaugă apoi 10,0 g etanol şi se continuă încălzirea sub agitare pînă la saponificarea uleiului. În final se completează la 100,0 g cu apă fierbinte şi se amestecă pînă la uniformizare.

În urma acţiunii kaliului hidroxid în soluţie, gliceridele care constituie uleiul vegetal sînt descompuse hidrolitic în acizi graşi şi glicerol. Acizii graşi în prezenţa ionilor de kaliu vor forma sărurile de kaliu ale acizilor linolic, linoleic şi arahic, care constituie masa săpunului. Conţinutul apei în săpun trebuie să fie nu mai mult de 45%, iar a acizilor graşi – nu mai puţin de 40%. Săpunul de kaliu se prezintă ca o masă moale, galben-verzuie cu miros caracteristic, este solubil în 2 părţi apă şi 4 părţi etanol. Soluţiile apoase cu reacţie alcalină spumifică la agitare.

Săpunul de kaliu se conservează în vase bine închise, ferite de lumină.

Săpunul de kaliu se foloseşte ca excipient pentru încorporarea substanţelor dezinfectante. Datorită proprietăţilor săpunului, substanţele încorporate uşor se absorb în piele. Apoi săpunul din porii pielii se spală uşor cu apă.

Pentru prepararea săpunurilor dezinfectante se foloseşte săpunul medical de 72%. Substanţele dezinfectante, de obicei, se amestecă la săpunul topit şi răcit sau la săpunul în formă de pulbere. În cazul dat ele trebuie să fie transformate în pulbere fină sau dizolvate.

Actualmente industria livrează: săpun de gudron, care conţine 5 şi 10% dohot lichid; săpun de ihtiol, care conţine 5 şi 10% ihtiol; săpun carbolic, care conţine 2–5% acid carbolic; săpun sulfuros, care conţine 5 şi 10% sulf; săpun de sulf şi gudron, care conţine 10% sulf şi 5–10% gudron lichid; săpun cu clorfenol, care conţine 10% de hexaclorfenol etc.

26.2. SĂPUNURI ALCOOLICE

Săpunuri alcoolice se numesc lichidele soluţiilor alcoolice ale săpunului. Cu acest scop se folosesc numai săpunul de kaliu sau amoniu, deoarece cele de natriu la concentraţia de 10% în soluţia alcoolică formează geluri.

Alcool saponat compus (Spiritus saponis Kalini compozitus). Se prepară după prescripţia: 20 părţi săpun verde, 2 – de apă, 8 – de alcool 90% şi 3 părţi de alcool de levănţică. La săpunul verde se adaugă apa şi se încălzeşte în cazanul cu cămaşă pînă se lichefiază. Apoi săpunul lichefiat se adaugă treptat prin amestecare continuă la amestecul de alcool etilic şi levănţică. După dizolvarea completă a săpunului lichidul se sedimentează timp de 3 zile în loc rece, se filtrează şi se toarnă în butelii. Sedimentarea se face cu scopul separării impurităţilor insolubile, cît şi a umplutorilor, care la stocare pot întuneca soluţia.

Alcoolul saponat compus prezintă un lichid brun sau galben-brun, cu mediu alcalin, şi miros slab de levănţică. Cu apa dă soluţii spumoase la agitare, densitatea relativă 0,98–1,00. Impuritatea de NaOH nu trebuie să depăşească 0,2%. Conţinutul acizilor graşi trebuie să fie în limitele 23–25%.

Soluţie de aldehidă formică saponată. Lizoform (Liquior formaldehydi saponatus. Lysoformium). Se obţine prin dizolvarea a 40,0 g de săpun de kaliu în 40,0 g aldehidă formică şi amestecare cu 20,0 g etanol. Prezintă un lichid gălbui, cu miros de aldehidă formică, miscibil în orice proporţie cu apa. Se întrebuinţează ca un dezinfectant în soluţii 1–3%.

Capitolul 27

FORME MEDICAMENTOASE RECTALE, VAGINALE ŞI URETRALE. CREIOANE MEDICINALE

Acest grup de medicamente include diverse forme destinate pentru administrare pe cale rectală şi vaginală cum ar fi: supozitoarele rectale; capsulele gelatinoase rectale; rectiolele; rectotampoanele; clismele; supozitoarele vaginale (ovule, globule, pesarii); unguentele vaginale; gelurile vaginale; capsulele vaginale; supozitoarele uretrale.

Supozitoarele rectale, vaginale şi uretrale, creioanele medicinale pot fi tratate împreună într-un capitol, în primul rînd, pentru că le unesc modul de preparare asemănător şi faptul că la obţinerea acestor forme se folosesc aceiaşi excipienţi. Restul formelor medicamentoase le uneşte modul de administrare care are o importanţă biofarmaceutică.

Supozitoarele rectale şi vaginale de obicei sînt constituite din substanţe medicamentoase şi excipienţi sau baze de diferită origine.

Principalii excipienţi de supozitoare au rămas un timp îndelungat untul de cacao,introdus în 1852,şi glicerogelul,introdus în 1875. După anul 1930 au început să fie obţinuţi prin semisinteză sau sinteză excipienţi liposolubili, substituenţi ai untului de cacao,şi excipienţi hidrosolubili.

Actualmente, pentru prepararea supozitoarelor industria farmaceutică dispune de o gamă destul de bogată de excipienţi ce permit a administra pe cale rectală majoritatea substanţelor medicamentoase.

Întrebările de generalităţi, clasificarea, nomenclatura şi caracteristica excipienţilor pentru supozitoare sînt tratate detaliat în manualul "Tehnologia medicamentelor în farmacie" *(Diug E.M., Trigubenco I.M.* Chişinău: "Universitas",1992).

În acest capitol ne vom referi doar la particularităţile de producere a formelor medicamentoase rectale şi vaginale pe cale industrială.

27.1. TEHNOLOGIA SUPOZITOARELOR RECTALE ŞI VAGINALE

Supozitoarele rectale şi vaginale în condiţii de uzină se prepară exclusiv prin metoda de topire şi turnare în tipare, cît şi prin presare.

În componenţa supozitoarelor rectale pot fi incluse substanţe medicamentoase care se referă la diverse grupe farmacoterapeutice (tab. 14).

Prepararea supozitoarelor este alcătuită din patru etape principale: 1) prepararea excipientului; 2) încorporarea în excipient a substanţelor medicamentoase; 3) formarea supozitoarelor; 4) ambalarea supozitoarelor.

Actualmente industria livrează: săpun de gudron, care conţine 5 şi 10% dohot lichid; săpun de ihtiol, care conţine 5 şi 10% ihtiol; săpun carbolic, care conţine 2–5% acid carbolic; săpun sulfuros, care conţine 5 şi 10% sulf; săpun de sulf şi gudron, care conţine 10% sulf şi 5–10% gudron lichid; săpun cu clorfenol, care conţine 10% de hexaclorfenol etc.

26.2. SĂPUNURI ALCOOLICE

Săpunuri alcoolice se numesc lichidele soluţiilor alcoolice ale săpunului. Cu acest scop se folosesc numai săpunul de kaliu sau amoniu, deoarece cele de natriu la concentraţia de 10% în soluţia alcoolică formează geluri.

Alcool saponat compus (Spiritus saponis Kalini compozitus). Se prepară după prescripţia: 20 părţi săpun verde, 2 – de apă, 8 – de alcool 90% şi 3 părţi de alcool de levănţică. La săpunul verde se adaugă apa şi se încălzeşte în cazanul cu cămaşă pînă se lichefiază. Apoi săpunul lichefiat se adaugă treptat prin amestecare continuă la amestecul de alcool etilic şi levănţică. După dizolvarea completă a săpunului lichidul se sedimentează timp de 3 zile în loc rece, se filtrează şi se toarnă în butelii. Sedimentarea se face cu scopul separării impurităţilor insolubile, cît şi a umplutorilor, care la stocare pot întuneca soluţia.

Alcoolul saponat compus prezintă un lichid brun sau galben-brun, cu mediu alcalin, şi miros slab de levănţică. Cu apa dă soluţii spumoase la agitare, densitatea relativă 0,98–1,00. Impuritatea de NaOH nu trebuie să depăşească 0,2%. Conţinutul acizilor graşi trebuie să fie în limitele 23–25%.

Soluţie de aldehidă formică saponată. Lizoform (Liquior formaldehydi saponatus. Lysoformium). Se obţine prin dizolvarea a 40,0 g de săpun de kaliu în 40,0 g aldehidă formică şi amestecare cu 20,0 g etanol. Prezintă un lichid gălbui, cu miros de aldehidă formică, miscibil în orice proporţie cu apa. Se întrebuinţează ca un dezinfectant în soluţii 1–3%.

Capitolul 27

FORME MEDICAMENTOASE RECTALE, VAGINALE ŞI URETRALE. CREIOANE MEDICINALE

Acest grup de medicamente include diverse forme destinate pentru administrare pe cale rectală şi vaginală cum ar fi: supozitoarele rectale; capsulele gelatinoase rectale; rectiolele; rectotampoanele; clismele; supozitoarele vaginale (ovule, globule, pesarii); unguentele vaginale; gelurile vaginale; capsulele vaginale; supozitoarele uretrale.

Supozitoarele rectale, vaginale şi uretrale, creioanele medicinale pot fi tratate împreună într-un capitol, în primul rînd, pentru că le unesc modul de preparare asemănător şi faptul că la obţinerea acestor forme se folosesc aceiaşi excipienţi. Restul formelor medicamentoase le uneşte modul de administrare care are o importanţă biofarmaceutică.

Supozitoarele rectale şi vaginale de obicei sînt constituite din substanţe medicamentoase şi excipienţi sau baze de diferită origine.

Principalii excipienţi de supozitoare au rămas un timp îndelungat untul de cacao,introdus în 1852,şi glicerogelul,introdus în 1875. După anul 1930 au început să fie obţinuţi prin semisinteză sau sinteză excipienţi liposolubili, substituenţi ai untului de cacao,şi excipienţi hidrosolubili.

Actualmente, pentru prepararea supozitoarelor industria farmaceutică dispune de o gamă destul de bogată de excipienţi ce permit a administra pe cale rectală majoritatea substanţelor medicamentoase.

Întrebările de generalităţi, clasificarea, nomenclatura şi caracteristica excipienţilor pentru supozitoare sînt tratate detaliat în manualul "Tehnologia medicamentelor în farmacie" *(Diug E.M., Trigubenco I.M.* Chişinău: "Universitas", 1992).

În acest capitol ne vom referi doar la particularităţile de producere a formelor medicamentoase rectale şi vaginale pe cale industrială.

27.1. TEHNOLOGIA SUPOZITOARELOR RECTALE ŞI VAGINALE

Supozitoarele rectale şi vaginale în condiţii de uzină se prepară exclusiv prin metoda de topire şi turnare în tipare, cît şi prin presare.

În componenţa supozitoarelor rectale pot fi incluse substanţe medicamentoase care se referă la diverse grupe farmacoterapeutice (tab. 14).

Prepararea supozitoarelor este alcătuită din patru etape principale: 1) prepararea excipientului; 2) încorporarea în excipient a substanţelor medicamentoase; 3) formarea supozitoarelor; 4) ambalarea supozitoarelor.

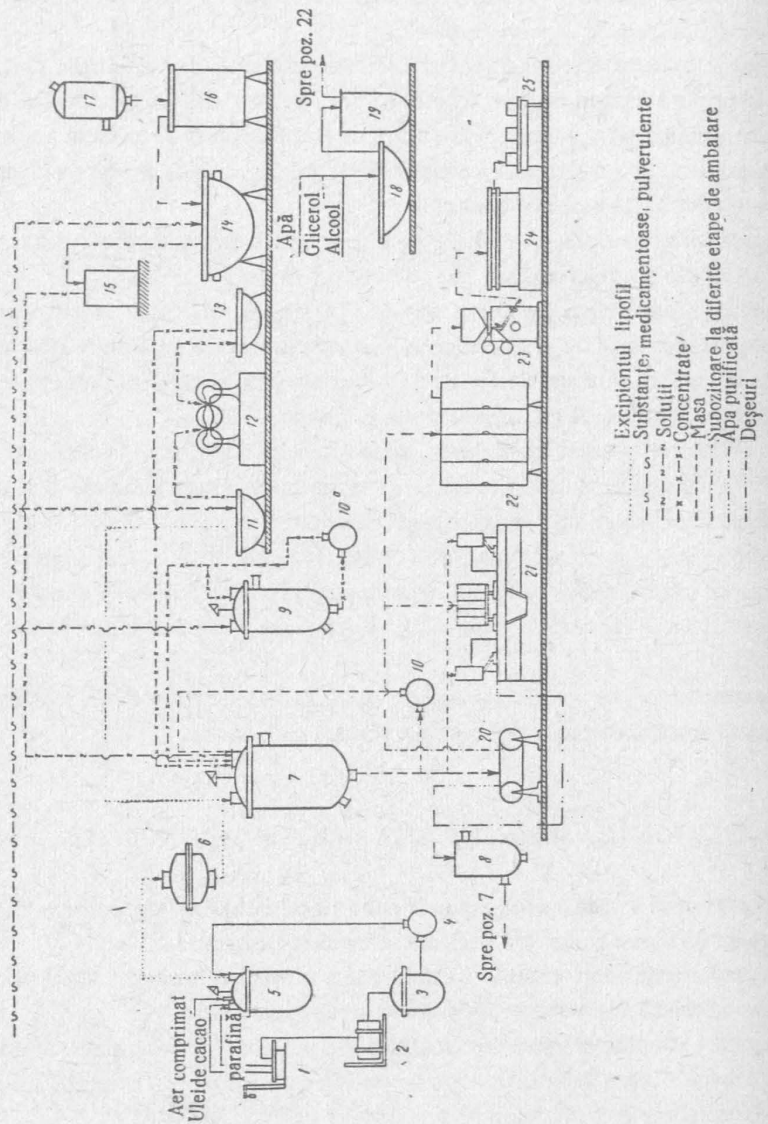


Fig. 193. Schema tehnologică de preparare a supozitoarelor

27.1.1. Prepararea excipientului

Conform schemei (fig. 193) se cîntăresc (1) toate componentele prescrise. Apoi în reactorul (5) confecționat din inoxi de un volum 1000 l înzestrat cu cămașă de abur și malaxor cu ancoră se încarcă parafina, încălzind preliminar cămașa reactorului. În alt reactor (3) se încarcă grăsimea hidrogenată și se topește, trecînd abur prin cămașa reactorului. După topirea deplină a parafinei în reactorul (5) cu ajutorul pompei (4) se împinge în el grăsimea hidrogenată topită și aliajul se aduce pînă la temperatura de 60–70°C. În ultimul rînd în reactor (5) se încarcă untul de cacao. În cazanul dat nu se recomandă de a ridica temperatura excipientului lipofil mai sus de 70°C și de a admite o încălzire îndelungată, deoarece astfel e posibilă trecerea untului de cacao într-o modificare metastabilă cu o temperatură fuzibilă ridicată, și ca rezultat temperatura de topire a excipientului lipofil va fi cu 2–3°C mai ridicată. Încărcînd componentele în ordinea descrisă, excipientul lipofil are o temperatură de topire mai constantă. După topirea untului de cacao se include malaxorul și se amestecă excipientul lipofil timp de 40 min. După aceasta se ia proba pentru determinarea temperaturii de topire și timpului de deformare a excipientului preparat. Dacă temperatura de topire a excipientului este mai mare sau mai mică decît cea necesară, ea se corectează prin adaosul parafinei sau al grăsimii hidrogenate conform tab. 14. Componentul se încorporează în excipientul cu temperatura 60–70°C cu malaxorul inclus, deoarece în excipientul mai rece poate avea loc cristalizarea ce duce la un excipient lipofil neomogen.

Substanțele medicamentoase, încorporate în excipient, acționează atît asupra temperaturii fuzibile a excipientului, cît și asupra proprietăților mecanice.

Un șir de substanțe, solubile în lipide (cloralhidratul, fenolul, camforul), coboară temperatura de topire a masei. Temperatura fuzibilă de asemenea o coboară și soluțiile apoase și alcoolice ale substanțelor medicamentoase. De aceea pentru diferite substanțe medicamentoase și a compușilor lor se cer aliaje cu diferite cantități de componente. După cum se vede din tab. 14, temperatura de topire a excipientului finit în cazuri diferite se ridică pînă la 40–41°C, iar după încorporarea substanțelor medicamentoase va coborî cu 3–4°C. Substanțele medicamentoase, introduse în formă de suspensie fină (sintomicina) aproape că nu duc la schimbul temperaturii excipientului, de aceea în așa cazuri nu e necesar de a prepara excipiente, care se topesc mai sus de 37°C.

Excipientul lipofil rezultat (6), cu ajutorul aerului comprimat prin filtru de presiune se trece în reactor (7), unde are loc deja prepararea masei pentru supozitoare.

Tabelul 14

Prescripţii standarde de supozitoare rectale

Denumirea supozitoarelor	Prescripţia	Cantitatea, g	Componenţa, %			t° de topire a excipientului	Timpul deformării deplinе, min.
			grăsime hidrogenată	parafină	unt de cacao		
"Anuzol"	Excipient lipofil	2,06	51	19	30	38–39	5–6
	Xeroform	0,1					
(Supp. "Anuzolum")	Extract de beladonă	0,02					
	Zinc sulfat	0,05					
	Glicerol	0,12					
"Anestezol"	Excipient lipofil	2,114	51	19	30	38–39	5–6
(Supp. "Anaesthesolum")	Anestezină	0,05					
	Extract de piper de baltă	0,06					
	Zinc oxid	0,016					
	Cărbune activat	0,01					
"Neo-Anuzol"	Excipient lipofil	2,012	50	20	30	39–40	6–7
(Supp. "Neo-Anuzolum")	Bismut subnitrat	0,075					
	Zinc oxid	0,2					
	Tanină	0,05					
	Rezorcină	0,005					
	Iod sublimat	0,005					
	Metilen albastru	0,003					
"Betiol"	Excipient lipofil	1,185	49	21	30	40–41	7–8
(Supp. "Bethiolum")	Ihtiol	0,2					
	Extract de mătrăgună	0,015					
Supozitoare cu ihtiol (Supp. cum Ihtyolo)	Excipient lipofil	1,2	49	21	30	40–41	7–8
	Ihtiol	0,2					
Supozitoare cu extract de mătrăgună (Supp. cum extr. Belladonne)	Excipient lipofil	1,385	50	20	30	39–40	6–7
	Extract de mătrăgună	0,015					
	Fenol	0,0014					
Supozitoare cu teofilină (Supp. cum Theophyllino)	Excipient lipofil	2,0	58	12	30	36–38	3–5
	Teofilină	0,2					
Supozitoare cu novocaină (Supp. cum Novocaino)	Excipient lipofil	1,3	58	12	30	36–38	3–5
	Novocaină	0,25					
Supozitoare cu sintomicină (Supp. cum Synthomicino)	Excipient lipofil	1,2	58	12	30	36–38	3–5
	Sintomicină	0,25					

27.1.2. Incorporarea în excipient a substanţelor medicamentoase

Substanţele medicamentoase, solubile în apă, alcool sau grăsimi, se încorporează în excipientul lipofil în formă de soluţii concentrate. Dizolvarea extractelor şi a substanţelor pulverulente, care intră în componenţa supozitoarelor, se efectuează în rezervor (14). În majoritatea cazurilor în calitate de solvent se utilizează apa purificată, obţinută în acvadistilator (17) şi se conservează în recipient (16). Soluţiile concentrate se filtrează printr-un sac de pînză într-un recipient (15), de unde ele nimeresc în reactor (7) pentru încorporarea în excipient.

Pentru dizolvarea ingredientelor se folosesc diferite modele tehnice. Bunăoară, zincul sulfat se dizolvă în apă încălzită la 45–48°C, în raportul 1 : 0,5. Extractul dens de mătrăgună de asemenea se dizolvă în apă, apa şi extractul luîndu-se în cantităţi echivalente. Cu acest scop recipientele cu extract dens de mătrăgună se încălzesc la baia de apă pînă la 55–60°C şi extractul încălzit se toarnă în rezervor (14). Apoi se măsoară apa purificată, se încălzeşte la 45–48°C şi prin malaxare se toarnă în rezervorul cu extract. După dizolvarea deplină a extractului, soluţia se filtrează şi se trece la amestecare cu excipientul lipofil. Extractul piperului de baltă se amestecă cu o cantitate echivalentă de alcool de 40% şi extractul în prealabil se încălzeşte la 55–60°C. Fenolul, care intră în componenţa masei, împreună cu extractul de mătrăgună, se încorporează în soluţia de excipient la temperatura de 44°C în raport de 1 : 2. Iodul se încorporează sub formă de soluţie etanolică de 10%.

Substanţele medicamentoase, insolubile în apă sau etanol, se încorporează în excipientul lipofil în formă de suspensii concentrate. Aceste concentrate pot fi preparate la omogenizatorul cu trei valţuri (12). Astfel substanţele macrocristaline se macină în moara cu bile şi se cern prin sită. Pulberile fine (cărbunele activat, bismutul subnitrat) se încorporează fără a fi măcinate, cînd este necesar – după cernere. Pulberile prelucrate se amestecă în cazan (11) cu o cantitate egală de una şi jumătate ori mai mare de excipient, încălzită la 40–50°C şi care se aduce aici din reactor prin filtrul de presiune (6). Suspensia concentrată obţinută (1 : 2 sau 1 : 3) se răceşte şi apoi se omogenizează la omogenizatorul cu trei valţuri (12) cu spaţiul între ele de 5–10 μm. În caz de necesitate omogenizarea se repetă de cîteva ori. După ce amestecul devine destul de fin, suspensia concentrată nimereşte în recipient (13), iar de acolo în reactor (7).

Pentru lucrul cu suspensiile concentrate deseori se foloseşte pompa rotativă PR–3–a (fig. 194). În corpul pompei sînt instalate două roţi dinţate *(c, e)*,

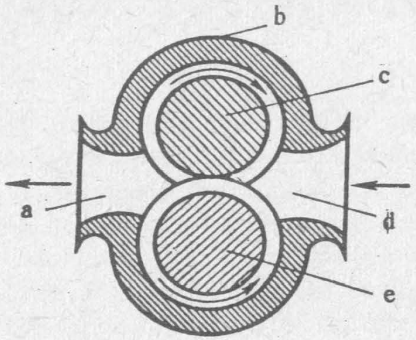


Fig. 194. Pompa rotativă dinţată PR–3–a. Lămurire în text

care sînt unite între ele şi separă cavitatea de lucru în două cavităţi aparte, care se unesc cu partea exterioară a cavităţii (*a, d*). Dacă vom uni cavitatea (*d*) pompei (10, *a*) cu cavitatea conductei reactorului (9), încărcată cu amestecul de excipient şi de pulbere, iar roţile dinţate ale pompei de pus în mişcare de rotaţie în întîmpinare, apoi masa din reactor va nimeri în cavitatea *d*, va ocupa spaţiul dintre dinţi, pulberea se va mărunţi, se va amesteca cu excipientul şi va trece din cavitatea *d* în cavitatea *a*, iar de acolo din nou în reactor (9) (cavitatea *d* aspiră, iar cavitatea *a* – împinge). Reactorul (9) cu un volum de 100 l e înzestrat cu cămaşă de abur şi malaxor cu ancoră. Excipientul lipofil încărcat în reactor are temperatura de 45–48°C. În cămaşa pompei (10, *a*) se introduce aburul şi se include. După includerea pompei aburul este oprit. Se include malaxorul reactorului şi în porţiuni mici se încorporează pulberea. Introducînd aburi sau apă în cămaşa reactorului, temperatura concentratului se menţine constantă în limitele de 45–48°C. Măcinarea în pompă se menţine timp de 40–60 min. pînă la obţinerea finităţii necesare a concentratului, care mai apoi se trece în reactor (7) pentru prepararea masei supozitoarelor. Prepararea concretă a masei supozitoarelor se bazează pe amestecarea soluţiilor pregătite în prealabil şi a suspensiilor concentrate cu excipientul lipofil. Amestecarea se efectuează în reactorul (7) cu un volum de 1000 l, înzestrat cu cămaşă şi un turbomalaxor puternic.

Excipientul lipofil se împinge din reactor (5) prin filtrul de presiune (6) în reactor (7), se includ malaxorul şi pompa (10). Temperatura excipientului lipofil se aduce la 45–48°C cu ajutorul aburului şi al apei în cămaşă. Prin gura de vizitare superioară a reactorului prin şuviţe fine se încarcă mai întîi soluţiile concentrate, apoi în porţii mici suspensiile concentrate. Reactorul (9) şi pompa (10), în care a avut loc triturarea suspensiilor concentrate, "se spală" cu excipientul lipofil, luat din cantitatea totală, şi se toarnă în reactor (7), unde are loc prepararea masei. Pentru a evita precipitarea pulberilor,spre sfîrşitul încărcării concentratelor prin robinetul de scurgere al reactorului (7) se scurg 30–40 kg de masă care se întorc în reactor (prin pompa 10). Masa se

amestecă timp de 45 min. şi se trece la analiză, după ce se efectuează formarea supozitoarelor.

Să urmărim ca exemplu prepararea amestecului pentru supozitoarele "Anuzol". În reactorul (7) cu excipient lipofil (temperatura de topire 38–39°C, timpul de deformare 5–6 min.), încălzit pînă la 45–48°C, şi în condiţiile cînd malaxorul şi pompa sînt incluse, se încarcă soluţiile preparate din timp ale extractului de mătrăgună şi zinc sulfat şi aflate în vas (rezervor) (14). Glicerolul se toarnă în acelaşi vas, se filtrează prin două straturi de tifon şi se încarcă în reactor (7). După aceasta în reactor se toarnă concentratul de xeroform din reactor (9). Masa se amestecă cu malaxorul inclus 45 min. şi se trece la analiză.

27.1.3. Formarea şi ambalarea supozitoarelor

Supozitoarele confecţionate industrial se livrează de două mărimi: nr. 1 şi nr. 2. Supozitoarele nr. 1 au masa de la 1,2 pînă la 1,5 g, lungimea 29 mm, diametrul 8 mm, iar supozitoarele nr. 2 – masa 2,3–2,5 g, lungimea 35 mm, diametrul 10 mm. Timpul de deformare a supozitoarelor trebuie să fie în limitele de 3–4 min. la 37°C.

Maşinile moderne rotative pentru confecţionarea supozitoarelor efectuează toate operaţiile într-un ciclu continuu automat: topirea, turnarea, răcirea şi ambalarea cu o productivitate între 3500 şi 6000 supozitoare pe oră.

De exemplu, turnarea supozitoarelor se face la automatul "Franco-Krespi" (Italia). La liniile complet automate ale firmei "Harro Hoefliger" "Servac–200S" (Germania) se permite automatizarea deplină a producerii supozitoarelor. Schema constructivă a aspectului exterior al automatului "Servac–200S" este prezentată în fig. 195.

De pe două rulouri (poziţia 1) se întind două foi de staniol aflate vertical. Ambele foi la început trec separat, iar în poziţia 2, datorită dispozitivului de tăiere se taie în direcţie verticală, pentru a uşura formarea exactă. În afară de aceasta, datorită tăieturilor se uşurează divizarea ulterioară a supozitoarelor de pe cordon. În poziţia 3 ambele lente se cizelează în jumătăţi de formă rască (cupă), care mai apoi (poziţia 4) se unesc într-o formă compactă şi în poziţia 5 se sudează termic. Prin aceasta în partea superioară la fiecare formă rămîne deschisă o gaură de umplere, prin care acul de dozare (poziţia 6, 7) toarnă masa fluidă a supozitoarelor. Astfel, ambalajul format din staniol serveşte totodată şi ca tipar de turnat. Vasul de umplere cu pereţi dubli (7) conţine aproximativ 30 l de masă pentru supozitoare. Temperatura necesară se men-

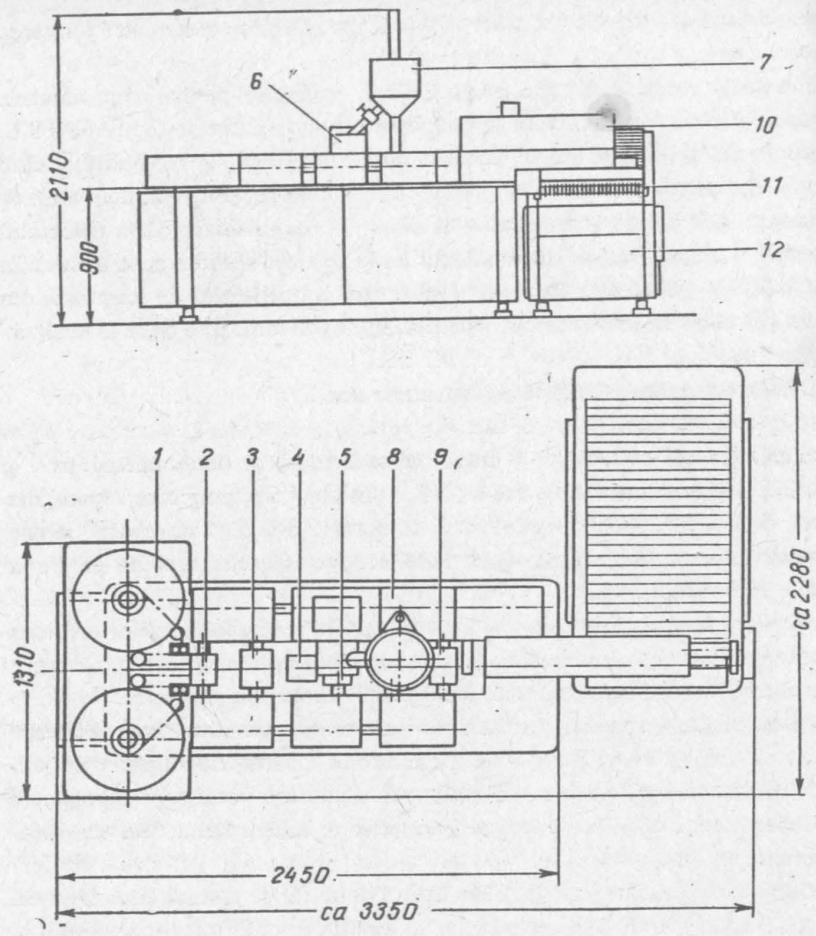
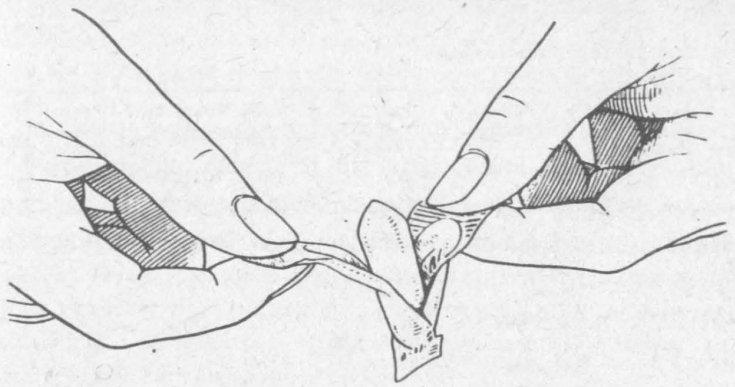


Fig. 195. Schema instalaţiei automatului "Servac–200S". Lămurire în text

ţine constantă prin intermediul încălzirii cu apă ţinînd în mişcare instantanee malaxorul. Dozarea se produce cu ajutorul unei pompe exacte. La următoarea poziţie (8) ambalajul se închide etanş şi se înzestrează (poziţia 9) cu nişte nervuri sudate dure transversale la supozitoarele separate (imprimare rece).

Mai departe (poziţiile 10 şi 11) de la foaie se taie fîşii în cantităţi anumite de supozitoare (5, 6, 7). Fîşia tăiată trece în secţia de răcire (poziţia 12), după ce iese din automat ca un ambalaj finit (fig. 196). Partea exterioară a staniului



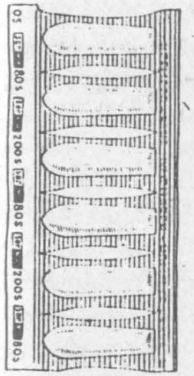


Fig. 196. Ambalaj din 6 supozitoare, obţinute la automatul "Servac–200S" Alături un ambalaj de supozitor deschis

(grosimea 40 μm) este acoperită cu o foaie întinsă de film confecţionat din polipropilenă (12,5 μm). Partea interioară este lubrifiată prin ştanţare la încălzire ori este pulverizată sub presiune ridicată în cantitate de 20 g/m^2. Productivitatea automatului este de 200–250 supozitoare pe minut.

Supozitoarele vaginale, livrate de industria indigenă, au forma ovoidală (ovule), sferică (globule) sau elipsoidală (pesarii), de consistenţă potrivită destinate administrării vaginale. Exemple de supozitoare vaginale sînt prezentate în tab. 15.

Prepararea supozitoarelor vaginale are loc după schema analogică preparării supozitoarelor rectale. Substanţele medicamentoase care intră în formulă se încorporează sub formă de concentrate (soluţii sau suspensii). Excipientul liposolubil pentru contraceptin T în locul untului de cacao conţine un amestec de grăsimi hidrogenate.

27.1.4. Particularităţile tehnologiei unor supozitoare rectale

Supozitoare cu cloralhidrat. Deseori se prescrie ca un remediu relaxant şi somnifer. Se ştie că excipienţii liposolubili cu cloralhidratul formează amestecuri eutectice cu temperatură de topire joasă. Aceasta duce la unele inconve-

Tabelul 15

Prescripţii standarde de supozitoare vaginale

Denumirea supozitoarelor	Prescripţia	Cantitatea, g	Componenţa excipientului, %			Temperatura de topire	Timpul de deformare
			grăsime hidrogenată	parafină	unt de cacao		
Contraceptin T (pesarii) (pessaria contraceptinum T)	Excipient lipofil	1,46	83	8	9	36–38	3–5
	Hinozol	0,03					
	Acid boric	0,3					
	Tanină	0,06					
Osarbon (globule) (Globuli "Osarbonum")	Excipient lipofil	2,0	60	10	30	35–36,5	2–3,5
	Osarsol	0,25					
	Glucoză	0,3					
	Acid boric	0,3					
Osarcid (globule) (Globuli "Osarcidum")	Excipient lipofil	2,0	60	10	30	35–36,5	2–3,5
	Osarsol	0,3					
	Glugoză	0,2					
	Acid boric	0,3					
	Streptocid	0,3					
Globule cu lutenurină (Globuli cum Lutenurino)	Excipient lipofil	1,2	58	12	30	36–38	3–5
	Lutenurin	0,003					

niente la prepararea supozitoarelor cu această substanţă. Un astfel de inconvenient depinde de concentraţia maximă a cloralhidratului, la care masa de supozitoare este încă suficientă pentru formarea sau presarea supozitoarelor. Aceste inconveniente se exclud folosind polietilenoxizii în calitate de excipienţi. Pentru obţinerea supozitoarelor ce conţin cloralhidrat pînă la 10% sînt folosiţi polimeri cu masa moleculară 1500, 2000 şi 4000. Mărind conţinutul cloralhidratului pînă la 20%, se foloseşte numai polimer cu masa moleculară 4000.

Supozitoare "Apilac" (Suppositoria "Apilacum"). Supozitoarele cu venin de albine. Se livrează în doze: 0,005 şi 0,01 g apilac liofilizat. Pentru aceasta se încorporează corespunzător 0,0714 şi 0,1428 g pulbere de apilac natural. În calitate de excipient se admite excipientul lipofil (tab. 15), "lasupol" şi excipientul "lanoleu" în cantitate de 1,15–1,35 g.

Supozitoare "efervescente". Supozitoarele "efervescente", posibil în viitorul apropiat, vor deveni una din căile de tratare a constipaţiilor. Iritarea

motoricei intestinului gros cu carbon dioxid, care se formează prin topirea supozitoarelor în rect, este comparativ mai adecvată decît prin încorporarea în supozitoare a substanţelor medicamentoase ce intensifică peristaltica prin iritarea directă a mecanreceptorilor intestinului drept.

Peste hotare în calitate de agenţi de gaze se folosesc aşa combinaţii obişnuite, ca natriu hidrocarbonat + kaliu bitartrat, natriu fosfat + natriu hidrocarbonat etc. Aceste asocieri obişnuite ce formează gaze elimină 10–40 ml CO_2. O cantitate mare de gaze elimină supozitoarele care au în componenţa lor următoarele combinaţii (pentru un supozitor): litiu carbonat 0,3 g; acid citric 0,1 g; acid fumaric 0,2 g sau litiu carbonat 0,3 g; natriu carbonat 0,15 g; acid citric 0,2 g; acid fumaric 0,25 g.

Un procedeu optim de producere a supozitoarelor "efervescente" este presarea lor în matriţe. Acest lucru evită interacţiunea componentelor în momentul preparării. Se prepară din pulberi granulate sub presiune mare, la fel ca şi comprimatele cu utilizarea matriţelor şi poansoanelor de formă corespunzătoare. Supozitoarele presate pentru a fi introduse mai uşor se acoperă pe deasupra cu un film subţire de grăsime. Astfel de supozitoare au un şir de avantaje: sînt compacte, au o duritate mecanică puternică, sînt stabile la conservare, uşor se confecţionează, producerea lor poate fi mecanizată.

Ca exemplu de supozitoare "efervescente" obţinute prin presare serveşte componenţa: acid ascorbic – 0,3 g, natriu hidrocarbonat – 0,6 g, magneziu carbonat bazic în cantitate suficientă, magneziu stearat – 0,05 g, ulei de bumbac hidrogenat în soluţie de etanol şi eter – 0,33 g, amidon – 0,33 g. Prescripţia este calculată pentru un supozitor cu masa de 4,1 g.

Supozitoare "în straturi concentrice". Pentru a separa substanţele incompatibile prescrise într-o formulă, se fac amestecuri separate care se toarnă în forme pe rînd, după răcirea stratului precedent, iar între amestecuri se toarnă excipient topit pentru separare.

Un alt procedeu constă în turnarea în tipare speciale duble, realizîndu-se un strat exterior, iar interiorul este reprezentat de un nucleu cu un supozitor mai mic. Prepararea se poate face şi cu maşini în care umplerea se face cu microdozatoare, iar răcirea are loc în condiţii deosebite, pentru a se evita desprinderea straturilor. Stratul exterior este preparat din excipient cu o temperatură de topire mai mică: ea conţine substanţe medicamentoase cu acţiune locală. În nucleu se încorporează substanţe medicamentoase cu acţiune sistemică asupra organismului. De exemplu, pentru stratul exterior se foloseşte grasime hidrogenată de bovine cu 10% propilenglicolmonostearat (temperatura fuzibilă 35,2°C), iar pentru nucleu la acelaşi hidrogenat se adaugă 3%

emulgator T–2 şi astfel se obţine un excipient cu temperatura fuzibilă 36,3°C. În stratul exterior se încorporează anestezina cu extract de mătrăgună, iar în nucleu – vitamina B_{15}.

27.2. CAPSULE RECTALE

Capsulele rectale sînt preparate elastice, lucioase, de formă aproape conică, cu lungimea de 2,6 cm şi diametrul de 1 cm, constituite dintr-un înveliş simplu de gelatină sau alţi polimeri (metilceluloza, carboximetilceluloza, celuloza natriu), în asociere cu polimer de bază de acid acrilic în interiorul căruia se introduc lichide sau amestecuri moi care nu dizolvă învelişul (pulberi, suspensii, paste, unguente ş. a. m. d.).

Mai întîi se prepară învelişul – corpul capsulei, care se umple şi se sudează la maşini "Scherer". Capsulele rectale au avantajul asupra supozitoarelor: ele sînt mai stabile la temperaturi ridicate, suprafaţa capsulelor umectată cu apă devine lucioasă, uşurînd administrarea şi grăbind desfacerea, iar cedarea substanţelor are loc destul de rapid după dizolvarea învelişului de gelatină. Au avantajul că asigură o dozare exactă a substanţei active.

27.3. RECTIOLE

Rectiolele, denumite şi microclisme, sînt constituite din sfere din material plastic, prevăzute cu canulă obturată la cald după umplere sau închisă etanş cu un capac (fig. 197). La aplicare se deschide extremitatea canulei şi după introducerea în rect lichidul este împins prin presarea rezervorului. Unele modele sînt prevăzute cu un inel care delimitează introducerea în rect.

Sînt preparate folosite ca microclisme ce conţin soluţii apoase, hidroglicerolice, emulsii de ambele tipuri sau suspensii.

Absorbţia este rapidă şi sigură, administrarea este comodă şi igienică, stabilitatea este de lungă durată. De obicei, volumul lichidelor este limitat: 10–50 ml.

27.4. RECTOTAMPOANE

Rectotampoanele sînt constituite din tampoane de vată de forma supozitoarelor fixate pe o tijă flexibilă de polietilenă, la bază fiind inserată într-un

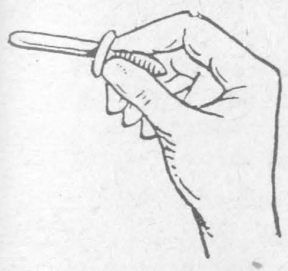


Fig. 197. Rectiolă

disc care permite a fixa tamponul la partea inferioară a rectului.

Straturile inferioare sînt impregnate cu substanţă activă, iar la exterior se găseşte un strat de natriu alginat sau altă substanţă macromoleculară solubilă.

Înainte de folosire, tamponul se cufundă în apă, stratul de acoperire se înmoaie. Tamponul se menţine în rect 30 min. – 2 ore, timp în care medicamentul este cedat. Pe această cale se pot administra substanţe antiseptice, antiinflamatoare. Tampoanele rectale sînt preconizate, în primul rînd, pentru acţiunea locală.

27.5. CLISME

Clismele sau clisterele sînt preparate medicamentoase lichide care se introduc în ampula rectală prin intermediul unei canule rectale, pusă în legătură cu un recipient (irigator, flacoane de material plastic). Preparatele pot fi soluţii extractive, emulsii sau chiar suspensii. Pe această cale se administrează purgative, nutritive, substanţe radioopace etc. Volumul de lichid administrat este apreciabil, începînd de la 100 ml. Se administrează încălzite la temperatura corpului.

Există două tipuri de clisme: clisme sau spălături evacuatoare şi clisme de retenţie.

Spălăturile evacuatoare conţin substanţe emoliente (ulei, glicerol) şi principii purgative (natriu sulfat, magneziu sulfat) dizolvate într-un volum mare de apă. Componenţa, de obicei, favorizează atragerea apei în ampula rectală, ceea ce provoacă lichefierea şi evacuarea materialelor fecale. În general clismele sau spălăturile evacuatoare produc un efect de curăţire datorită acţiunii de spălare la care se adaugă şi o acţiune laxativă uşoară. Se folosesc săruri minerale sau zaharuri în concentraţie hipertonică. Adaosul de tensioactivi determină o acţiune de înmuiere mai pronunţată şi accentuează peristaltismul.

Soluţiile nutritive sînt destinate tratamentelor locale şi se administrează în volume de circa 100 ml. Ele produc o acţiune emolientă antiflogistică asupra mucoasei rectale. Spre deosebire de administrarea supozitoarelor, la aplicarea clismelor are loc un contact direct al substanţei cu mucoasa şi de aceea concentraţiile sînt mai mici.

Unele clisme care conţin anestezice se administrează înainte de operaţiile chirurgicale.

Unguentele rectale sînt preparate destinate tratamentelor locale la nivelul rectului unde acţionează o perioadă mai mare de timp, faţă de supozitoare. Cele mai obişnuite sînt unguentele antihemoroidale. Prepararea se face după aceleaşi metode ca şi la celelalte unguente.

Unguentele vaginale – unguente obişnuite cu conţinut de substanţe medicamentoase antiseptice, contracepţive, hormonale etc., preparate de preferinţă pe excipienţi emulsivi care corespund pH-ului vaginal cu capacitatea de reţenţie bună a apei.

Gelurile vaginale – hidrogeluri ale substanţelor macromoleculare (metilceluloză, polivinil, polivinilpirolidonă) în care sînt încorporate substanţe medicamentoase.

E.M.Diug şi colaboratorii săi au propus formula şi tehnologia hidrogelului bioadeziv de metilceluloză şi polivinilpirolidonă cu conţinut de prostaglandină "Enzaprost F", care este destinat pentru aplicare pe mucoasa colului uterin şi folosit la declanşarea precoce a naşterii.

Aceasta este o cale de administrare optimă a prostaglandinei care este lipsită de efecte secundare faţă de administrarea ei intravenoasă.

Capsulele vaginale – capsule moi de gelatină, umplute cu soluţii sau suspensii.

Cedarea substanţelor medicamentoase în lichidul vaginal are loc după 5–7 min. Pentru a mări capacitatea de dispersie se recurge la adăugarea tensioactivilor.

Comprimate vaginale. Această categorie de comprimate tinde să devină o formă din ce în ce mai răspîndită. Sînt comprimate de 0,5–2,5 g de formă specială care se disting de comprimatele perorale. Cedarea substanţelor medicamentoase este destul de lentă din cauza cantităţilor foarte mici de lichid vaginal. De aceea este preferabil de realizat comprimate efervescente, care sînt mult mai eficiente.

27.6. SUPOZITOARE URETRALE. BUJII
(Bacillus urethralis, Candelette uretrali)

Supozitoarele uretrale sînt forme medicamentoase solide obţinute din una sau mai multe substanţe medicamentoase, încorporate în excipient, de formă cilindrică cu un capăt ascuţit, destinate a fi administrate pe cale uretrală.

La acest grup de supozitoare se referă şi antroforii – bujii formaţi dintr-o spirală metalică care serveşte ca suport acoperit cu o masă insolubilă peste care se aplică cîteva straturi de glicerogel de gelatină conţinînd substanţe active dizolvate sau suspendate. Antroforii au lungimea de 14–22 cm şi sînt destinaţi tratamentului prostatitei. În acest caz substanţa medicamentoasă este distribuită numai la partea anterioară a lungimii de un sfert, iar restul este impregnat cu acid tanic pentru a fi insolubil.

Bujiile cilindrice au un diametru de 2–7 mm, lungimea 5–10 cm şi masa pînă la 5,0 g.

În calitate de substanţe medicamentoase se utilizează remediile antiseptice, astringente, antiinflamatoare, antimicrobiene. Se prepară pe excipienţi liposolubili sau hidrosolubili care se topesc la temperatura corpului, se dizolvă sau se gonflează în contact cu mucoasa uretrală umedă.

Cei mai utilizaţi excipienţi liposolubili sînt untul de cacao şi grăsimile hidrogenate. Din excipienţii hidrosolubili se foloseşte glicerogelul de gelatină care formează bujii elastice şi polietilenglicolii care realizează supozitoare uretrale dure ce se dizolvă lent la locul de aplicare.

Se prepară primordial prin topire şi turnare în tipare şi prin comprimare. Probele de control se efectuează identic celor pentru supozitoare vaginale.

27.7. CĂILE DE PERFECŢIONARE A FORMELOR MEDICAMENTOASE RECTALE ŞI VAGINALE

Perfecţionarea acestor forme medicamentoase poate fi efectuată în următoarele direcţii: utilizarea pe larg a tiparelor – ambalaje care permit excluderea tiparelor metalice greu manipulate şi costisitoare, reduc timpul de fabricare, iar etanşarea ambalajului apropie starea supozitoarelor de cele sterile ("Supo – steril"); folosirea mai pe larg a supozitoarelor în practica pediatrică şi geriatrică pentru administrarea diferitelor substanţe medicamentoase care sînt dificil de administrat pe alte căi cum ar fi vitaminele, analgezicele, antipireticele, spasmoliticele, hormonii, antibioticele, sedativele etc.; extinderea utilizării procedeului industrial superior de realizare a supozitoarelor prin comprimare cu ajutorul unor instalaţii similare cu cele folosite la obţinerea comprimatelor; rezolvarea problemei de creştere a randamentului preparării industriale a supozitoarelor prin utilizarea agregatelor semiautomate şi automate de cea mai mare productivitate; extinderea sortimentului de excipienţi cei mai adecvaţi din punct de vedere biofarmaceutic.

27.8. CREIOANE MEDICINALE (Styli medicinales)

Creioanele medicinale prezintă o substanţă medicamentoasă solidă de formă cilindrică terminată cu un con sau calotă ovoidală, cu o lungime de 4–8 cm şi un diametru de la 0,3–0,5 cm, avînd o masă între 4,0–8,0 g.

Fig. 198. Creioane medicinale: a – hemostatic; b – pentru migrenă; c – cu argint nitrat

Se prepară prin turnarea substanţei medicamentoase topită în tipare sau prin şlefuirea cristalelor de substanţă. În componenţa creioanelor se prescriu substanţe cu acţiune antiseptică şi cauterizantă (argint nitrat), hemostatică (alaun), analgezică locală (mentol) etc.

Creioane de argint nitrat *(Styli Argenti nitratis).* Componenţa: *Argenti nitras* 1,0, *Kalii nitras* 2,0.

Prepararea: Substanţele în prealabil pulverizate se amestecă, după aceea se adaugă 0,1% acid azotic concentrat (pentru a preîntîmpina reducerea argintului nitrat). Amestecul rezultat se trece într-un vas de porţelan unde se topeşte la temperatura de 250–260°C. Masa topită se toarnă în tipare în prealabil încălzite la temperatura de 60–70°C şi acoperite cu talc. Kaliul nitrat măreşte rezistenţa mecanică a creioanelor.

Creioanele imediat după preparare se ambalează în foiţe de staniol. Se păstrează în borcane de culoare oranj, bine închise. Dacă nu se conservează corespunzător, devin negre. Se utilizează ca antiseptic şi cauterizant în tratamentul plăgilor (fig. 198, *b*).

Creioane de alaun *(Styli alumini).* Componenţa: alaun (kaliu şi aluminiu sulfat dublu) – 0,6 g; glicerol – 0,025 g.

Prepararea: Alaunele se trec într-un vas de porţelan şi la temperatura de 95–100°C se topesc în apa de cristalizare proprie. După aceasta se adaugă glicerol şi se toarnă în tipare în prealabil unse cu ulei de vaselină. Răcirea masei topite durează 5–10 min.

Se ambalează în penale de masă plastică.

Creioane hemostatice *(Styli haemostatici).* Componenţa: alaun 75 p; aluminiu sulfat 15 p şi fier clorid 10 p (fig. 198, *a*).

Capitolul 28

28.1. FORME MEDICAMENTOASE PEDIATRICE ŞI GERIATRICE

Există deosebiri considerabile între copii şi adulţi, nu numai cantitativ – vîrsta, greutatea şi suprafaţa corporală, ci şi calitativ, privind comportarea farmacocinetică a medicamentelor, reacţia diferitelor ţesuturi la ele. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creştere şi dezvoltare. Formele medicamentoase pentru uz pediatric pun, de asemenea, unele probleme – ele sînt foarte necesare pentru a mări eficienţa şi a permite dozarea cît mai riguroasă, dar trebuie evitate în copilărie,în bună parte,medicamentele contraindicate – de exemplu tetraciclinele sau cloramfenicolul.

Există diferite importanţe în procesul de distribuţie la copii, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului şi spaţiul lichid extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuţie a substanţelor hidrosolubile – de exemplu sulfamide, peniciline – este crescut, respectiv este scăzută concentraţia plasmatică. În schimb, proporţia ţesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubule către acest ţesut; aşa se explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularităţile de distribuire contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatice la nou-născut (în comparaţie cu adultul), ca şi disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafaţa macromoleculelor proteice, ocupate de metaboliţi, endogeni, mai ales de bilirubina neconjugată. Aceasta explică de ce unele medicamente – de exemplu salicilaţii, fenitoina, fenobarbitalul, lidocaina, teofilina, cloramfenicolul – se leagă de proteine în proporţie mai mică la nou-născut decît la adult.

Epurarea medicamentelor diferă la copii, mai ales la nou-născuţi. Capacitatea de bioinactivare prin metabolizare hepatică este, în general, mică, iar variaţiile individuale sînt considerabile. Evoluţia către valorile obişnuite pentru inactivare la adult prezintă, de asemenea, variaţii mari. Bunăoară, timpul de înjumătăţire mediu al teofilinei la nou-născut este de 30 ore (faţă de 9 ore la adult) şi se menţine la valori relativ crescute la vîrsta de 2 luni.

Deficitul proceselor de biotransformare, îndeosebi insuficienţa glucuronoconjugării şi hidroxilării, care caracterizează nou-născutul şi este accentuată

27.8. CREIOANE MEDICINALE (Styli medicinales)

Creioanele medicinale prezintă o substanţă medicamentoasă solidă de formă cilindrică terminată cu un con sau calotă ovoidală, cu o lungime de 4–8 cm şi un diametru de la 0,3–0,5 cm, avînd o masă între 4,0–8,0 g.

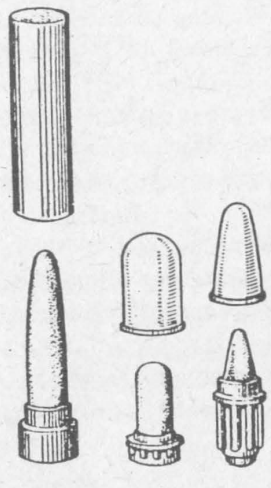


Fig. 198. Creioane medicinale: a – hemostatic; b – pentru migrenă; c – cu argint nitrat

Se prepară prin turnarea substanţei medicamentoase topită în tipare sau prin şlefuirea cristalelor de substanţă. În componenţa creioanelor se prescriu substanţe cu acţiune antiseptică şi cauterizantă (argint nitrat), hemostatică (alaun), analgezică locală (mentol) etc.

Creioane de argint nitrat *(Styli Argenti nitratis).* Componenţa: *Argenti nitras* 1,0, *Kalii nitras* 2,0.

Prepararea: Substanţele în prealabil pulverizate se amestecă, după aceea se adaugă 0,1% acid azotic concentrat (pentru a preîntîmpina reducerea argintului nitrat). Amestecul rezultat se trece într-un vas de porţelan unde se topeşte la temperatura de 250–260°C. Masa topită se toarnă în tipare în prealabil încălzite la temperatura de 60–70°C şi acoperite cu talc. Kaliul nitrat măreşte rezistenţa mecanică a creioanelor.

Creioanele imediat după preparare se ambalează în foiţe de staniol. Se păstrează în borcane de culoare oranj, bine închise. Dacă nu se conservează corespunzător, devin negre. Se utilizează ca antiseptic şi cauterizant în tratamentul plăgilor (fig. 198, *b*).

Creioane de alaun *(Styli alumini).* Componenţa: alaun (kaliu şi aluminiu sulfat dublu) – 0,6 g; glicerol – 0,025 g.

Prepararea: Alaunele se trec într-un vas de porţelan şi la temperatura de 95–100°C se topesc în apa de cristalizare proprie. După aceasta se adaugă glicerol şi se toarnă în tipare în prealabil unse cu ulei de vaselină. Răcirea masei topite durează 5–10 min.

Se ambalează în penale de masă plastică.

Creioane hemostatice *(Styli haemostatici).* Componenţa: alaun 75 p; aluminiu sulfat 15 p şi fier clorid 10 p (fig. 198, *a*).

Capitolul 28

28.1. FORME MEDICAMENTOASE PEDIATRICE ŞI GERIATRICE

Există deosebiri considerabile între copii şi adulţi, nu numai cantitativ – vîrsta, greutatea şi suprafaţa corporală, ci şi calitativ, privind comportarea farmacocinetică a medicamentelor, reacţia diferitelor ţesuturi la ele. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creştere şi dezvoltare. Formele medicamentoase pentru uz pediatric pun, de asemenea, unele probleme – ele sînt foarte necesare pentru a mări eficienţa şi a permite dozarea cît mai riguroasă, dar trebuie evitate în copilărie,în bună parte,medicamentele contraindicate – de exemplu tetraciclinele sau cloramfenicolul.

Există diferite importanţe în procesul de distribuţie la copii, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului şi spaţiul lichid extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuţie a substanţelor hidrosolubile – de exemplu sulfamide, peniciline – este crescut, respectiv este scăzută concentraţia plasmatică. În schimb, proporţia ţesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubule către acest ţesut; aşa se explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularităţile de distribuire contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatice la nou-născut (în comparaţie cu adultul), ca şi disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafaţa macromoleculelor proteice, ocupate de metaboliţi, endogeni, mai ales de bilirubina neconjugată. Aceasta explică de ce unele medicamente – de exemplu salicilaţii, fenitoina, fenobarbitalul, lidocaina, teofilina, cloramfenicolul – se leagă de proteine în proporţie mai mică la nou-născut decît la adult.

Epurarea medicamentelor diferă la copii, mai ales la nou-născuţi. Capacitatea de bioinactivare prin metabolizare hepatică este, în general, mică, iar variaţiile individuale sînt considerabile. Evoluţia către valorile obişnuite pentru inactivare la adult prezintă, de asemenea, variaţii mari. Bunăoară, timpul de înjumătăţire mediu al teofilinei la nou-născut este de 30 ore (faţă de 9 ore la adult) şi se menţine la valori relativ crescute la vîrsta de 2 luni.

Deficitul proceselor de biotransformare, îndeosebi insuficienţa glucuronoconjugării şi hidroxilării, care caracterizează nou-născutul şi este accentuată

la imaturi, explică reacţiile toxice la dozele obişnuite pentru anumite medicamente. Bunăoară, epurarea cloramfenicolului, salicilaţilor este întîrziată la nou-născut din cauza limitării glucuronoconjugării moleculelor active. Acumularea de cantităţi mari de cloramfenicol activ determină un sindrom toxic grav însoţit de colaps, cunoscut sub numele de "sindromul cenuşiu".

Epurarea prin eliminare renală este, de asemenea, deficitară la nou-născut, la care funcţia rinichiului (filtrare glomerulată, secreţie tubulară) reprezintă aproximativ 30% din valoare de la adult (raportat la suprafaţa corporală).

Din cele descrise mai sus putem afirma concret că în afara particularităţilor de ordin farmacocinetic, copiii pot răspunde diferit la unele medicamente, datorită unei reactivităţi deosebite a ţesuturilor-ţintă. Ca atare răspunsul copiilor la substanţele cu acţiune asupra sistemului nervos central este uneori paradoxal.

Uneori răspunsurile diferite se datoresc unor tulburări metabolice, mai frecvente la copii, dintre care pe primul plan se situează acidoza şi deshidratarea. Acidoza măreşte efectul şi toxicitatea substanţelor acide, favorizînd captarea lor tisulară, consecutiv creşterii proporţiei formei neionizate a moleculei. Deshidratarea favorizează, de asemenea, reacţiile toxice, deoarece scăzînd volumul de distribuţie, se măreşte concentraţia în sînge şi ţesuturi. Aşa se explică de ce aspirina şi, în general, silicaţii au o toxicitate crescută în condiţii de acidoză şi deshidratare.

De aici rezultă că particularităţile principale la prepararea medicamentelor pentru copii sînt legate de căile de administrare şi formele farmaceutice alese pentru copil. Astfel, la nou-născut e deseori necesară administrarea parenterală. În cazul injectării intravenoase întreaga cantitate ajunge repede în circulaţie, dar această cale poate fi greu abordabilă sau riscantă. Absorbţia de la locul injectării intramusculare este, de regulă, incompletă şi neregulată. Recomandarea formelor medicamentoase lichide îndulcite, pentru administrarea orală, este avantajoasă la copiii mici, asigurînd luarea cu uşurinţă a întregii doze de medicament. Supozitoarele rectale sînt deseori utilizate la vîrstele mici, evitînd dificultăţile căii orale, dar absorbţia rectală este incompletă şi nesigură. Copiii trebuie păziţi de autoadministrarea accidentală a medicamentelor foarte active, evitînd formele tentante – mai ales siropurile şi comprimatele drajefiate care imită bomboanele – folosind ambalaje care să nu poată fi deschise de copii, păstrînd medicamentele în locuri inaccesibile acestora.

Ca atare, tehnologia medicamentelor sus-menţionată se deosebeşte de cea pentru adulţi prin aseptica riguroasă la fiecare stadiu de producere.

Toate preparatele pentru copii pot fi separate după consistenţă în lichide, solide, moi şi gazoase. Căile principale de distribuire a medicamentelor la copii sînt cele perorale şi injectabile. Deoarece, din punct de vedere farmacologic nu e de dorit ca la copiii de pînă la 7 ani să fie administrate medicamente solide (comprimate, granule, capsule etc.) peroral, din această grupă de medicamente circa 70% sînt lichide.

Medicamentele perorale sînt cele mai răspîndite la copii, însă tot ele cer să fie soluţionate diferite întrebări. Printre ele, în primul rînd, trebuie menţionate gustul, mirosul, culoarea medicamentului, care sînt direct legate cu problema absorbţiei substanţelor medicamentoase, stabilităţii, activităţii terapeutice etc. După cum a fost menţionat, medicamentul administrat peroral este supus mediului intern al tractului gastrointestinal al copilului, care mai ales la sugari, cu mult se deosebeşte de al adulţilor.

Dintre alte căi de administrare a medicamentelor la copii în ultimul timp sînt răspîndite inhalarea şi distribuţia rectală.

Deci, în prezent, pentru a hotărî problema medicamentelor pediatrice, căile de administrare mai răspîndite rămîn următoarele:

1. Folosirea maximală a metodei perorale utilizînd în acest scop medicamentele lichide corijate şi tampon.

2. Folosirea pe larg a înhalării preparatelor, mai ales în condiţii clinice speciale.

3. Utilizarea largă a formelor medicamentoase pe cale rectală.

Preparatele corijate pentru copii sînt: siropurile, suspensiile, emulsiile, diferite elixire, soluţii, capsule etc. Din formele finite produse pentru copii pot fi menţionate pertusina, hematogenul, preparatele vitaminelor, aloholul, dimedrolul, fenobarbitalul, efedrina – comprimate, furadoninul – comprimate enterosolubile.

Prin inhalare se administrează hormoni, antibiotice, vitamine etc.

O cale simplă şi avantajoasă de administrare a medicamentelor în copilărie este cea rectală. Ultima concurează cu cea injectabilă, şi, deoarece majoritatea substanţelor active nimeresc direct în albia sanguină, are loc un efect terapeutic eficace care poate fi comparat cu injecţiile subcutanate şi intramusculare. Preparatele nu se inactivează cu sucurile alimentare, se micşorează nivelul reacţiilor alergice etc. Rectal la copii se administrează supozitoare, aerosoli, unguente, soluţii etc.

28.2. MEDICAMENTE GERIATRICE

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente şi prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvenţă mare a reacţiilor adverse.

Deci, dintre procesele farmaceutice, epurarea medicamentelor, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare (clearance-ul creatinei, la bătrîni, scade cu circa 30%) şi a secreţiei tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferenţe de ordin patologic al funcţiei rinichiului – boli renale, insuficienţa folosirii de doze mici pentru medicamentele foarte active, care sînt epurate predominant prin eliminare renală – de exemplu antibiotice, aminoglicozide, digoxina etc.. pentru a evita acumularea de cantităţi toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică – fenobarbital, paracetamol – se produce o micşorare a capacităţii de bioinactivare, cu creşterea concentraţiei sanguine şi prelungirea timpului de înjumătăţire plasmatică. Şi pentru aceste substanţe se recomandă utilizarea de doze mici. Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puţin modificate la bătrîni. Absorbţia intestinală pare a nu fi influenţată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice în favoarea modificării procesului de distribuţie. Micşorarea greutăţii corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuţia, dar unii dintre aceşti factori acţionează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată şi greu de prezis. În cazul deazepamului a fost semnalat un volum de distribuţie mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat. Particularităţile fiziologice şi fiziopatologice ale bătrînilor pot determina modificări de ordin farmacodinamic, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă uneori nelinişte, confuzie, chiar tulburări psihotonice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele şi tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc, de asemenea, uneori, stări confuze la bătrîni. Simpatoplegicele, folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauza de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecinţe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei şi insuficienţei medicamentelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori probabil datorită deficienţei sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul psihosocial al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce, alături de alte tulburări ale psihicului – anxietate, depresie – determinate de irigaţia sanguină insuficientă şi de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul şi îngreuiază tratamentul.

În general, bătrînii trebuie să primească medicamente puţine, bine alese şi real necesare, administrate după scheme simple în doză minimă eficace, în forme medicamentoase plăcute şi simplu de administrat.

Tehnologia formelor medicamentoase rămîne aceeaşi. Una din formele medicamentoase utilizate pe larg la bătrîni sînt injecţiile. Însă, organismul bătrînilor deseori nu poate permite utilizarea acestei forme. De aceea la vîrstnici se recomandă calea rectală. În componenţa formelor geriatrice trebuie să fie prescrisă, în primul rînd, substanţele tensioactive (pentru a activa acţiunea substanţelor medicamentoase în ţesuturi) şi de asemenea polivitaminele, mai ales grupa B, microelementele, aminoacizii şi alte biopreparate, cum ar fi undevitul, taxofitul, unicapul M etc.,de care duce lipsă organismul celor vîrstnici.

Capitolul 29

PREPARATE OFTALMICE

29.1. FORME MEDICAMENTOASE

Formele medicamentoase oftalmice sînt destinate tratamentului ochiului bolnav sau pentru diferite examene oculare şi care se aplică direct pe partea externă a ochiului sau pe partea interioară a pleoapelor.

În oftalmologie se utilizează diverse forme medicamentoase: soluţii, suspensii, unguente, pulberi şi chiar comprimate, dar cea mai importantă categorie o formează cele lichide numite picături oftalmice (colire).

Colirele sînt forme lichide, de obicei soluţii, mai rar emulsii sau suspensii apoase sau uleioase, destinate a fi instilate în sacul conjunctival sau pe cornee.

Unguentele oftalmice sînt obţinute din substanţe active dispersate în baze de unguent.

28.2. MEDICAMENTE GERIATRICE

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente şi prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvenţă mare a reacţiilor adverse.

Deci, dintre procesele farmaceutice, epurarea medicamentelor, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare (clearance-ul creatinei, la bătrîni, scade cu circa 30%) şi a secreţiei tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferenţe de ordin patologic al funcţiei rinichiului – boli renale, insuficienţa folosirii de doze mici pentru medicamentele foarte active, care sînt epurate predominant prin eliminare renală – de exemplu antibiotice, aminoglicozide, digoxina etc.. pentru a evita acumularea de cantităţi toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică – fenobarbital, paracetamol – se produce o micşorare a capacităţii de bioinactivare, cu creşterea concentraţiei sanguine şi prelungirea timpului de înjumătăţire plasmatică. Şi pentru aceste substanţe se recomandă utilizarea de doze mici. Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puţin modificate la bătrîni. Absorbţia intestinală pare a nu fi influenţată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice în favoarea modificării procesului de distribuţie. Micşorarea greutăţii corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuţia, dar unii dintre aceşti factori acţionează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată şi greu de prezis. În cazul deazepamului a fost semnalat un volum de distribuţie mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat. Particularităţile fiziologice şi fiziopatologice ale bătrînilor pot determina modificări de ordin farmacodinamic, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă uneori nelinişte, confuzie, chiar tulburări psihotonice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele şi tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc, de asemenea, uneori, stări confuze la bătrîni. Simpatoplegicele, folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauza de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecinţe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei şi insuficienţei medicamentelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori probabil datorită deficienţei sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul psihosocial al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce, alături de alte tulburări ale psihicului – anxietate, depresie – determinate de irigaţia sanguină insuficientă şi de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul şi îngreuiază tratamentul.

În general, bătrînii trebuie să primească medicamente puţine, bine alese şi real necesare, administrate după scheme simple în doză minimă eficace, în forme medicamentoase plăcute şi simplu de administrat.

Tehnologia formelor medicamentoase rămîne aceeaşi. Una din formele medicamentoase utilizate pe larg la bătrîni sînt injecţiile. Însă, organismul bătrînilor deseori nu poate permite utilizarea acestei forme. De aceea la vîrstnici se recomandă calea rectală. În componenţa formelor geriatrice trebuie să fie prescrisă, în primul rînd, substanţele tensioactive (pentru a activa acţiunea substanţelor medicamentoase în ţesuturi) şi de asemenea polivitaminele, mai ales grupa B, microelementele, aminoacizii şi alte biopreparate, cum ar fi undevitul, taxofitul, unicapul M etc.,de care duce lipsă organismul celor vîrstnici.

Capitolul 29

PREPARATE OFTALMICE

29.1. FORME MEDICAMENTOASE

Formele medicamentoase oftalmice sînt destinate tratamentului ochiului bolnav sau pentru diferite examene oculare şi care se aplică direct pe partea externă a ochiului sau pe partea interioară a pleoapelor.

În oftalmologie se utilizează diverse forme medicamentoase: soluţii, suspensii, unguente, pulberi şi chiar comprimate, dar cea mai importantă categorie o formează cele lichide numite picături oftalmice (colire).

Colirele sînt forme lichide, de obicei soluţii, mai rar emulsii sau suspensii apoase sau uleioase, destinate a fi instilate în sacul conjunctival sau pe cornee.

Unguentele oftalmice sînt obţinute din substanţe active dispersate în baze de unguent.

Creioanele oftalmice sînt forme solide avînd configuraţia de mici cilindri. Se utilizează prin atingerea mucoasei oculare.

Comprimatele oftalmice sînt medicamente solide de forma unor discuri mici, uneori foarte subţiri, obţinute prin comprimare şi care se aplică pe mucoasa oculară sau se dizolvă în soluţii speciale tampon izotonizate în condiţii aseptice şi se folosesc ca colirele.

Lamelele sînt constituite din geluri de gelatină în care se încorporează diferite substanţe medicamentoase. Sînt folosite şi lamele preparate din materiale plastice care formează un fel de discuri poroase impregnate cu principii active care sînt cedate în timp de aproximativ 24 ore.

În funcţie de modul de formulare şi de aplicare, colirele pot fi preparate unidoze sau multidoze.

Colirele unidoze se administrează într-o doză unică. Aceste forme trebuie să îndeplinească condiţii speciale de elaborare pentru a li se asigura sterilitatea.

Colirele multidoze servesc la tratamente prelungite.

În dependenţă de starea ochiului, colirele pot fi folosite atît pentru combaterea unor afecţiuni fără ca ţesuturile să fie lezate, cît şi atunci cînd epiteliul cornean nu mai este intact. În ultimul caz, al ochiului traumatizat, se impun măsuri riguroase pentru a nu produce infectarea sau iritarea.

Ochiul este un organ foarte sensibil care reacţionează la iritaţiile chimice şi fizice prin declanşarea lacrimilor. Cu toate că aproape întotdeauna fenomenele iritative sînt de scurtă durată, la formularea soluţiilor oftalmice se urmăreşte să se obţină soluţii cu toleranţa acceptabilă, deoarece toleranţa soluţiilor oftalmice poate influenţa efectul terapeutic.

Soluţiile oftalmice trebuie să aibă caracteristici cît mai apropiate de ale secreţiilor oculare. Lichidul lacrimal are pH-ul 7,35–9,96.

Soluţiile oftalmice sînt neiritante atunci cînd au temperatura corpului, cînd pH-ul şi presiunea osmotică sînt apropiate de cele ale lichidului lacrimal şi cînd nu conţin particule solide în suspensie.

Toleranţa unei soluţii oftalmice trebuie pusă şi în legătură cu natura şi concentraţia substanţelor medicamentoase şi cu natura vehiculului folosit.

Colirele trebuie să fie sterile, izotonice, stabile, în unele cazuri cu acţiune prelungită, străvezii, cu vîscozitatea necesară şi lipsite de microorganisme.

Pe baza cercetărilor efectuate de savanţii de la Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Chimico-Farmaceutic din Harkov şi de la Academia de Medicină din Moscova au fost propuse un şir de prescripţii de colire în flacoane de plastic cu termenul valabil pînă la 1 an (tab. 16).

Tabelul 16

Colire furnizate industrial

Denumirea colirelor	Componenţa	Condiţiile de sterilizare, pH-ul
Sol. de sulfacil natriu 30%	Sulfacil natriu 300 g Natriu metabisulfit 5 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 7,0–8,0 (8 min.)
Sol. de atropină sulfat 1%	Atropină sulfat 10 g Natriu metabisulfit 1 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,0–4,0 (8 min.)
Sol. de zinc sulfat 0,25%	Zinc sulfat 2,5 g Natriu clorid 8,6 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 2%	Pilocarpină clorhidrat 20,0 g Carboximetilceluloză natriu 15,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,8–6,0 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 1%	Pilocarpină clorhidrat 10,0 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,5–5,5 (8 min.)
Sol. de scopolamină bromhidrat 0,25%	Scopolamină bromhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,5–6,5 (8 min.)
Sol. de homatropină bromhidrat 0,25%	Homatropină clorhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5–7,5 (8 min.)

Industria farmaceutică produce un şir de colire livrate în flacoane mici de 3–5 ml de lichid, fiind suficiente pentru un tratament de cîteva zile. Se recomandă să nu depăşească un volum de 5 ml. Colirele unidoze fabricate industrial sînt condiţionate în fiole de 1–2 ml care se administrează o singură dată.

Recipientele pentru picături oftalmice au forme diverse: flacoane picurătoare, fiole de sticlă, flacoane de tip antibiotic, flacoane de plastic ori în capsule mici de plastic care eliberează conţinutul prin apăsare şi care conţin doza necesară pentru o singură administrare.

Biodisponibilitatea colirelor depinde de structura corneei, de cele trei formaţii anatomice fundamentale: epiteliul lipidic de la exterior, stroma hidrofilă intermediară şi endoteliul lipoidic. Fiecare din acestea reacţionează în mod specific la penetrarea prin cornee a medicamentelor. Gradul de integritate al acestor structuri poate să ducă la comportări diferite. Alterările epiteliului, stratul cel mai superficial, pot deseori să determine o modificare a disponi-

bilităţii normale a medicamentelor prin creşterea cantităţii de produs care traversează corneea, efect mai pronunţat în cazul substanţelor hidrosolubile şi foarte polare.

Soluţii pentru lentile de contact. Lentilele de contact care înlocuiesc uneori ochelarii se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. Pentru utilizarea acestora în condiţii aseptice, pentru curăţirea lentilelor sau a evita sau diminua gena, care poate surveni datorită contactului lentilei cu globul ocular,se pot utiliza diferite soluţii.

Soluţiile antiseptice destinate păstrării lentilelor sînt constituite din soluţii apoase care conţin de obicei acid boric. Soluţiile umidifiente sînt utilizate pentru a forma un film între suprafaţa hidrofobă a lentilelor confecţionată din metilmetacrilat şi filmul hidrofil al corneei şi pentru curăţirea lentilelor. Astfel de soluţii conţin diverse săruri, agenţi tensioactivi, derivaţi de amidon.

Suspensii oftalmice. În medicaţia oftalmologică se prescriu uneori suspensii apoase pentru a permite administrarea unor substanţe insolubile sau cînd se urmăreşte un efect prelungit.

Vehiculul trebuie să satisfacă aceleaşi cerinţe ca şi în cazul soluţiilor oftalmice, iar faza dispersată trebuie să îndeplinească o serie de caracteristici.

Mărimea particulelor este foarte importantă atît din punctul de vedere al toleranţei şi acţiunii, cît şi din cel tehnologic. Micronizarea particulelor are loc cu ajutorul maşinilor ce lucrează pe baza cavităţii ultrasonore direct în vehicul. Mărimea medie a particulelor trebuie să fie de 20–30 μm. Ca agenţi de stabilizare se folosesc agenţi tensioactivi. Tehnica de lucru trebuie să asigure obţinerea unei suspensii care să poată fi uşor omogenizată la agitare. Prepararea se face la fel în condiţii aseptice, uneori cu adăugarea agenţilor antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze uşor la agitare.

Soluţii uleioase. Colirele uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiul de floarea-soarelui neutralizat, admis pentru medicamente parenterale în care se dizolvă substanţe insolubile în apă, de obicei alcaloizi baze (atropină, cocaină, pilocarpină etc.). Pentru trecerea în soluţie a acestora se admite adăugarea de acid oleic în cantităţi stoechiometrice.

Aceste preparate au o utilizare limitată, deoarece sînt nepractice şi neplăcute pentru bolnav, în locul lor fiind preferate uneori unguente oftalmice,

deşi comparativ cu unguentele, colirele uleioase aderă mai puţin pe mucoase şi sînt transparente. Din soluţiile uleioase cedarea preparatelor este mai lentă, şi deci au un efect prelungit.

Colirele uleioase au o preparare simplă, nepunîndu-se problema izotoniei sau izohidriei. Chiar contaminarea cu microorganisme este mai lentă. Se lucrează aseptic cu vehicule sterilizate în prealabil.

Unguente oftalmice. Unguentele oftalmice sînt constituite din aceleaşi substanţe active prescrise, de obicei, în formele lichide care se dispersează în baze de unguent.

Ele au o acţiune prelungită, deoarece rămîn mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

La prepararea unguentelor oftalmice se acordă o atenţie deosebită selectării excipientului potrivit aplicării oculare şi asigurării sterilităţii. Eficienţa terapeutică depinde de natura substanţelor active, de modul de dispersare al acestor baze de unguent şi de natura bazei de unguent.

Bazele de unguent trebuie să satisfacă o serie de condiţii: să nu fie iritante, să aibă o consistenţă moale şi să se întindă uşor la mişcarea pleoapelor, să fie sterile, conservabile şi să cedeze în mod satisfăcător substanţa activă.

Bazele de unguent au un rol însemnat în viteza de cedare a substanţelor active. Bunăoară, bazele de unguent emulsie de tip U/A şi bazele hidrofile sînt miscibile cu lichidul lacrimal şi cedează mai rapid substanţele medicamentoase decît bazele emulsie A/U şi cele grase. Acestea din urmă în schimb pot asigura o mai bună stabilitate substanţelor active, în primul rînd, celor care hidrolizează în mediu apos.

Cel mai des în calitate de bază pentru unguentele oftalmice se foloseşte vaselina de calitatea "pentru unguente oftalmice" *(Vaselinum optimum pro oculis)* sau vaselina la care se adaugă 10% lanolină. Cînd în componenţa unguentelor oftalmice intră substanţe insolubile sau greu solubile în apă se face dispersarea acestora într-o bază de unguent de absorbţie. Mărimea particulelor nu trebuie să depăşească 30 μm.

Prepararea lor se face în condiţii aseptice riguroase, folosind materii prime şi utilaj sterilizat, deoarece, de obicei, nu există posibilitatea unei sterilizări finale.

În calitate de baze oftalmice pot fi utilizate şi baze hidrosolubile (hidrogeluri). Au fost experimentate geluri de carboximetilceluloză natriu sau alţi polimeri hidrofili. Aceste baze sînt indiferente fiziologic, iar cedarea substanţelor active este mai rapidă în comparaţie cu alţi excipienţi.

Unguentele oftalmice se condiţionează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiţii aseptice. Tuburile sînt subţiri şi au o prelungire conică care uşurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă nişte membrane solide ovoidale cu margini netede şi suprafaţa plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lăţimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm şi masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanţele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiţii, chiar în condiţii de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical şi bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conţin diferite substanţe medicamentoase este diferită şi depinde de componenţa excipientului şi se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluţiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poliamidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părţi) cu vinilpirolidonă (20 părţi), etilacrilat (20 părţi) şi în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafaţa conjunctivei, în comparaţie cu alţi prolongatori, asigură polimerii poliacrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanţelor iniţiale, prepararea soluţiilor polimerului şi a substanţelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparenţa şi culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poliacrilamidei cu etilacrilatul şi polivinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă şi se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămaşă). Soluţia polimerului de 16–18% obţinută se răceşte la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluţia apoasă a substanţei medicamentoase, se adaugă la soluţia polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) şi se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obţine cu ajutorul maşinii de turnat. Pe suprafaţa bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

şi mişcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluţie preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimereşte în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C şi răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) şi lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm şi se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forţele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ştanţează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald (45 ± 5°C) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăţi ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid şi cositor cîte 10 bucăţi. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăţi şi se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină şi sulfapiridazină, pilocarpină şi sulfapiridazină, natriu florenal şi neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINŢELE FAŢĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicaţie parenterală fac parte soluţiile apoase şi neapoase sterile, suspensiile, emulsiile şi substanţele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solventul corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicaţie parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurităţi mecanice şi microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează ţesuturile.

O altă definiţie este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiţionate în recipiente care le garantează conservarea şi sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a ţesuturilor externe.

Unguentele oftalmice se condiţionează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiţii aseptice. Tuburile sînt subţiri şi au o prelungire conică care uşurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă nişte membrane solide ovoidale cu margini netede şi suprafaţa plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lăţimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm şi masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanţele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiţii, chiar în condiţii de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical şi bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conţin diferite substanţe medicamentoase este diferită şi depinde de componenţa excipientului şi se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluţiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poliamidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părţi) cu vinilpirolidonă (20 părţi), etilacrilat (20 părţi) şi în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafaţa conjunctivei, în comparaţie cu alţi prolongatori, asigură polimerii poliacrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanţelor iniţiale, prepararea soluţiilor polimerului şi a substanţelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparenţa şi culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poliacrilamidei cu etilacrilatul şi polivinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă şi se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămaşă). Soluţia polimerului de 16–18% obţinută se răceşte la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluţia apoasă a substanţei medicamentoase, se adaugă la soluţia polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) şi se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obţine cu ajutorul maşinii de turnat. Pe suprafaţa bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

şi mişcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluţie preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimereşte în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C şi răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) şi lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm şi se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forţele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ştanţează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald (45 ± 5°C) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăţi ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid şi cositor cîte 10 bucăţi. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăţi şi se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină şi sulfapiridazină, pilocarpină şi sulfapiridazină, natriu florenal şi neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINŢELE FAŢĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicaţie parenterală fac parte soluţiile apoase şi neapoase sterile, suspensiile, emulsiile şi substanţele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solventul corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicaţie parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurităţi mecanice şi microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează ţesuturile.

O altă definiţie este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiţionate în recipiente care le garantează conservarea şi sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a ţesuturilor externe.

Există cinci tipuri de medicamente parenterale: lichide pentru injecţii, lichide pentru perfuzii, pulberi pentru soluţii injectabile, comprimate pentru soluţii injectabile şi comprimate pentru implantat.

Lichidele injectabile sînt soluţii, emulsii sau suspensii de diferite substanţe medicamentoase destinate injectării parenterale cu seringa în volum relativ mic (maximum 100 ml).

Lichidele perfuzabile sînt soluţii apirogene pe cît posibil izotonice şi izohidrice destinate administrării parenterale lente cu perfuzoare în cantităţi de peste 100 ml.

Pulberile pentru soluţii injectabile sînt produse solide pulverulente sau aglomerate în mase poroase, care prin dizolvare adecvată în cantitatea de solvent prescris dau o soluţie injectabilă.

Comprimatele pentru soluţii injectabile se aseamănă cu precedentele cu deosebirea că substanţa medicamentoasă solidă se prepară sub formă de comprimat, care se dizolvă în momentul întrebuinţării. Se mai numesc şi comprimate hipodermice.

Comprimatele subcutanate sau pentru implantat sînt preparate solide de forma unor discuri, care se introduc sub piele sau ţesuturi prin incizare.

Pentru preparatele medicamentoase parenterale se folosesc substanţe medicamentoase, ajutătoare şi solvenţi, admişi pentru aplicarea medicală.

Preparatele medicamentoase destinate parenteral trebuie să fie sterile, practic lipsite de impurităţi mecanice observabile, să menţină încercarea la pirogene şi toxicitate în corespundere cu cerinţele monografiilor farmacopeice particulare.

Medicaţia parenterală este un produs al sec. XX, deşi administrarea prin injectare a medicamentelor a fost încercată mai înainte. Bunăoară, în sec. VIII, s-a administrat la oameni injecţii intravenoase saline, injecţii subcutanate cu diferite substanţe şi sau practicat chiar transfuzii de sînge. Însă aceste încercări au produs numeroase accidente, datorită insuficienţei cunoştinţelor de fiziologie şi bacteriologie.

În a doua jumătate a sec. XIX s-au făcut importante descoperiri care au impulsionat cercetările. Astfel L. Pasteur studiază tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile, R.Kock aplică sterilizarea cu aer cald şi cu vapori de apă, iar C.Chamberland inventează un filtru care reţine bacteriile. În 1856, Wood în Scoţia administrează o soluţie de atropină sulfat cu un instrument nou, seringă pusă la punct de Pravaz. O altă contribuţie esenţială este apariţia primelor recipiente în care se puteau păstra preparatele sterile, fiolele de sticlă. Aşa în anul 1885 farmacistul din Sankt-Petersburg A.V.Peli, profesor,

pentru prima dată a propus vase de sticlă speciale – fiole, calculate pentru o unidoză a soluţiei sterile medicamentoase situată în fiolă.

În 1920 apar conteinere, care conţin mai multe doze din care se pot preleva treptat cantităţile necesare din conţinut fără contaminare.

O altă descoperire notabilă este făcută de F.Siebert, care în anul 1923 pune în evidenţă contaminarea apei distilate cu pirogene. Avantajul principal al înfiolării este punerea la dispoziţie a cantităţilor considerabile de soluţii injectabile sterile în rezervă şi dozate.

În prezent înfiolarea soluţiilor injectabile are loc la uzine farmaceutice şi sortimentul producerii lor se măreşte treptat.

30.2. CERINŢELE TEHNICE LA PREPARAREA SOLUŢIILOR INJECTABILE

Tot complexul de producere (încăperile, utilajul tehnologic, materialul de ambalat primar, sistemul de ventilare, sistemul de transport alimentar, recepţionarea materiei prime, cît şi a producţiei finite, precum şi personalul ce-l deserveşte) trebuie să corespundă cerinţelor necesare. Pentru crearea condiţiilor optime, care garantează livrarea formelor medicamentoase injectabile calitative, în ultimii ani au fost elaborate cerinţe necesare pentru secţiile de prelucrare a substanţelor medicamentoase în condiţii aseptice, care includ de asemenea normarea purităţii aerului în ele (tab. 17).

Pentru a asigura cerinţele (condiţiile) înaintate de clasa întîi, în săli se instalează încăperi "pure" de clasa a doua alimentate cu un torent de aer pur steril şi laminar (fig. 199). În încăperile de clasa întîi se îndeplinesc cele mai riguroase (răspunzătoare) operaţii tehnologice: descărcarea flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelelor, dozarea soluţiilor sterile, fisionarea pulberilor sterile în bidoane şi flacoane, astuparea flacoanelor cu dopuri, completarea filtrelor pentru sterilizare, alegerea dopurilor.

Clasele a doua şi a treia se asigură din contul manipulărilor tehnologice şi sanitare, ventilării sterile afluente cu filtre de recirculare a aerului, prin mărirea numărului de schimb de aer, printr-o pregătire riguroasă a încăperilor şi a personalului. Clasei a doua de puritate trebuie să-i corespundă încăperile de descărcare a flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelelor etc., pentru uscarea şi fisionarea pulberilor în bidoane şi flacoane, coridorul curat, al doilea lavoar, a doua garderobă; încăperile de clasa a treia servesc pentru a spăla flacoanele, dopurile, căpăcelele, bidoanele, casetele şi încărcarea lor spre sterilizare,

Tabelul 17

Normele purităţii încăperilor de producere a formelor medicamentoase în condiţii aseptice

Clasa purităţii	Conţinut de particule					
	mecanice în 1 l aer de dimensiunea, numărul			microbi în 1 m^3 aer, celule	număr de schimb al aerului timp de 1 h	menţinere de aer în încăpere, mm Hg
	0,3 μm	4 μm şi >	5 μm şi >			
1	10	—	—	—	600—800	—
2	350	15	10	50	20—60	3 —4
3	3500	50	25	100	10—15	1,5—2
4	—	—	—	nu se normează		

filtrarea preliminară a soluţiilor, păstrarea pulberilor "Angro", luarea probelor la analiză, pregătirea filtrelor către filtrare, laboratorul.

In încăperile "curate" trebuie de menţinut o temperatură şi umiditate a aerului constante, în conformitate cu cerinţele DTN. Pentru a atinge puritatea necesară a aerului după conţinutul microbilor se cere utilizarea becurilor bactericide.

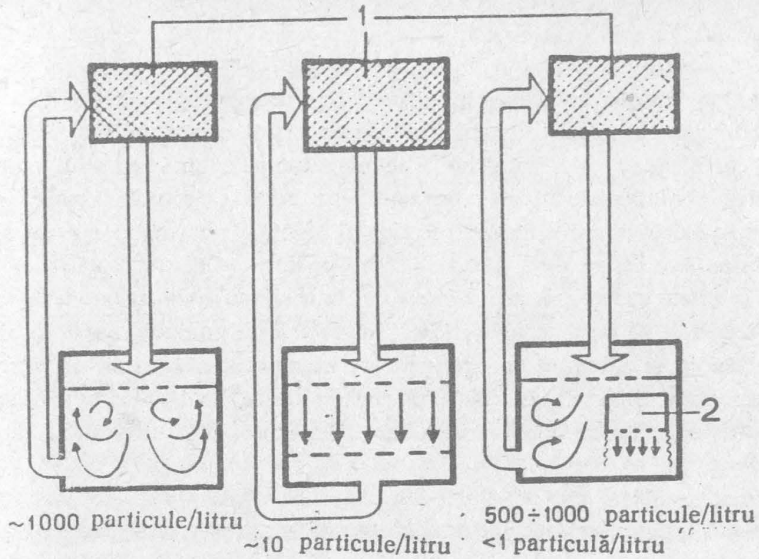
Intrarea şi ieşirea din încăperile "curate" trebuie efectuate printr-o gură de vizitare de aer, personalul trebuie să lucreze în haine tehnologic sterile, confecţionate din ţesuturi cu o separare minimă a perişorilor. Completul de haine trebuie să fie alcătuit din combinezon, şlem, bahile şi mănuşi.

30.2. MATERII PRIME

Materiile prime folosite la formularea produselor parenterale sînt substanţe medicamentoase, vehicule şi substanţe ajutătoare.

30.2.1. Substanţe medicamentoase

Majoritatea substanţelor active, folosite la prepararea medicamentelor injectabile, trebuie să îndeplinească condiţiile cerute în mod obişnuit şi prevăzute în farmacopee sau norme interne. Astfel de substanţe trebuie să fie cît mai pure din punct de vedere chimic şi lipsite de microorganisme. Pentru anumite substanţe sînt impuse exigenţe deosebite cum este cazul glucozei, pentru care se prevăd condiţii speciale, care se referă la o puritate mai avansată.



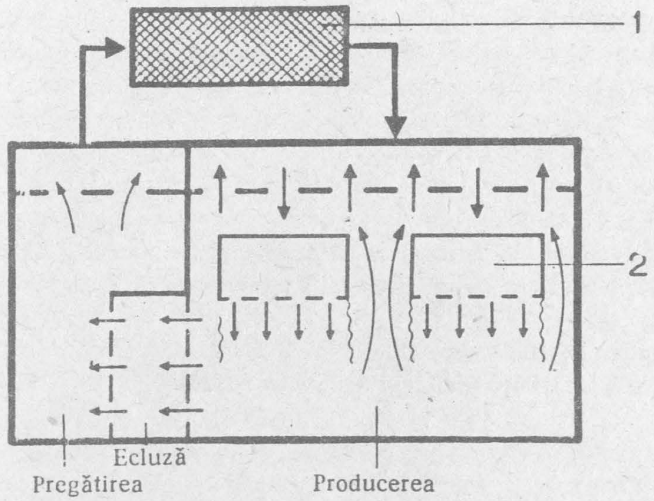


Fig. 199. Clasele purităţii încăperilor de producere. Compararea diferitelor principii de ventilare a încăperilor curate: instalaţii pentru condiţionarea aerului (1) şi torentului laminar (2)

30.2.2. Vehicule

La prepararea soluţiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenţi organici anhidri cum sînt oleatul de etil. În componenţa vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilenglicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic şi alţi solvenţi. Solvenţii sau vehiculele se aleg în funcţie de capacitatea de dizolvare a substanţelor active şi de viteza de resorbţie dorită. Cel mai mult se foloseşte apa, în unele cazuri solvenţii hidrofili şi unii solvenţi pentru produse parenterale trebuie să fie bine toleraţi de ţesuturi, să nu producă reacţii locale, să fie absorbiţi şi eliminaţi cu uşurinţă. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanţi chimici, fizici sau biologici. În sfîrşit, un vehicul pentru soluţii injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură şi să nu conţină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42–2619–89) *(Aqua purificata).* Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbţie şi o acţiune rapidă şi este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0–7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode şi se foloseşte pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerinţelor înaintate faţă de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) şi fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriacea, Staphilococcus, Pseudomonas aeruginosa.*

Apa pentru injecţii (MF 42–2620–89) *(Aqua pro injectionibus).* După calitate trebuie să corespundă cerinţelor înaintate faţă de apa purificată, trebuie să fie apirogenă, să nu conţină substanţe antimicrobiene şi alte adaosuri.

Pentru substanţele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiţii aseptice şi nu se supun sterilizării posterioare, se foloseşte apa sterilă pentru injecţii.

Păstrarea: la temperatura de 5°C–10°C timp de 24 ore sau la 80°C–95°C. Determinarea sterilităţii conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerinţele faţă de soluţiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanţe diferite din punct de vedere chimic care, nimerind în fluxul sanguin, provoacă creşterea temperaturii corporale.

Substanţele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acţiuni mai complexe. Astfel are loc o acţiune toxică asupra vaselor, o acţiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) şi ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, ameţeli, vomismente, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiţi pacienţi în stare critică produc şocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părţi constitutive şi produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamaţii, boli infecţioase etc.).

Prin injectarea unor soluţii injectabile care conţin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezenţa substanţelor pirogene nu este admisă la soluţii, al căror volum injectat o dată depăşeşte 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantităţi de micrograme produc febră şi frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruşi. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluţiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilităţii la temperaturi ridicate, a stabilităţii chimice relativ mari şi a faptului că trec prin filtrele bacteriene obişnuite. În afara pirogenelor de provenienţă bacteriană unele substanţe de sinteză produc acelaşi efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compuşii organici ai staniului, pot fi consideraţi pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanţe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecţionate flacoanele, sau în pungile pentru condiţionarea perfuziilor.

Obţinerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene şi se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în aşa fel, încît să se evite formarea pirogenelor şi includerea lor în preparate finite.

Îndepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluţii parenterale este o operaţie foarte dificilă şi nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerinţelor faţă de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluţiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice şi izoionice în corespundere cu cerinţele monografiilor corespunzătoare.

30.2.2. Vehicule

La prepararea soluţiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenţi organici anhidri cum sînt oleatul de etil. În componenţa vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilenglicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic şi alţi solvenţi. Solvenţii sau vehiculele se aleg în funcţie de capacitatea de dizolvare a substanţelor active şi de viteza de resorbţie dorită. Cel mai mult se foloseşte apa, în unele cazuri solvenţii hidrofili şi unii solvenţi pentru produse parenterale trebuie să fie bine toleraţi de ţesuturi, să nu producă reacţii locale, să fie absorbiţi şi eliminaţi cu uşurinţă. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanţi chimici, fizici sau biologici. În sfîrşit, un vehicul pentru soluţii injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură şi să nu conţină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42–2619–89) *(Aqua purificata).* Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbţie şi o acţiune rapidă şi este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0–7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode şi se foloseşte pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerinţelor înaintate faţă de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) şi fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriacea, Staphilococcus, Pseudomonas aeruginosa.*

Apa pentru injecţii (MF 42–2620–89) *(Aqua pro injectionibus).* După calitate trebuie să corespundă cerinţelor înaintate faţă de apa purificată, trebuie să fie apirogenă, să nu conţină substanţe antimicrobiene şi alte adaosuri.

Pentru substanţele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiţii aseptice şi nu se supun sterilizării posterioare, se foloseşte apa sterilă pentru injecţii.

Păstrarea: la temperatura de 5°C–10°C timp de 24 ore sau la 80°C–95°C. Determinarea sterilităţii conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerinţele faţă de soluţiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanţe diferite din punct de vedere chimic care, nimerind în fluxul sanguin, provoacă creşterea temperaturii corporale.

Substanţele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acţiuni mai complexe. Astfel are loc o acţiune toxică asupra vaselor, o acţiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) şi ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, ameţeli, vomismente, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiţi pacienţi în stare critică produc şocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părţi constitutive şi produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamaţii, boli infecţioase etc.).

Prin injectarea unor soluţii injectabile care conţin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezenţa substanţelor pirogene nu este admisă la soluţii, al căror volum injectat o dată depăşeşte 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantităţi de micrograme produc febră şi frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruşi. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluţiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilităţii la temperaturi ridicate, a stabilităţii chimice relativ mari şi a faptului că trec prin filtrele bacteriene obişnuite. În afara pirogenelor de provenienţă bacteriană unele substanţe de sinteză produc acelaşi efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compuşii organici ai staniului, pot fi consideraţi pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanţe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecţionate flacoanele, sau în pungile pentru condiţionarea perfuziilor.

Obţinerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene şi se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în aşa fel, încît să se evite formarea pirogenelor şi includerea lor în preparate finite.

Îndepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluţii parenterale este o operaţie foarte dificilă şi nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerinţelor faţă de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluţiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice şi izoionice în corespundere cu cerinţele monografiilor corespunzătoare.

30.2.4. Solvenţii neapoşi

Solvenţii neapoşi sînt aleşi în dependenţă de capacitatea de dizolvare, polaritate, densitate, vîscozitate, stabilitate şi acţiune fiziologică. Ei reprezintă vehicule utilizate, cînd substanţele active se dizolvă numai în ulei şi nu se poate obţine o soluţie apoasă sau cînd se urmăreşte o viteză de acţiune moderată. Nu se administrează decît intramuscular. De fapt, chiar sub formă de injecţii intramusculare pot apărea inconveniente datorită absorbţiei incomplete, cînd se produc flegmoane.

Injectarea subcutanată produce iritaţii locale, iar cea intravenoasă poate duce la embolii pulmonare. Excepţie fac unele emulsii de tipul U/A, care se administrează intravenos în volume apreciabile.

Uleiurile vegetale constituie vehiculul pentru preparate parenterale cu acţiune prelungită. Suspensiile uleioase sînt preparate parenterale lichide cu acţiunea cea mai lentă.

Uleiurile se sterilizează la etuvă la 180–200°C timp de 0,5–1 oră în mod obligatoriu. Deşi microorganismele nu găsesc condiţii prielnice de dezvoltare în mediu uleios, în soluţiile injectabile se adaugă substanţe antiseptice.

În practică se pot utiliza majoritatea uleiurilor alimentare: de floarea-soarelui, măsline, migdale, arahide, seminţe de bumbac, soia etc. Uleiul de floarea-soarelui trebuie neutralizat astfel ca indicele de aciditate să fie de cel mult 0,25.

Uleiurile vegetale prezintă dezavantajul că se autooxidează sau rîncezesc cînd nu mai pot fi folosite pentru scopuri farmaceutice.

Etil oleatul. Se utilizează în locul uleiurilor vegetale, deoarece este un produs bine definit, cu proprietăţi constante, cu o capacitate mai mare de dizolvare decît a uleiurilor şi cu o vîscozitate mai mică. Soluţiile administrate intramuscular difuzează rapid în ţesuturi. Se întîlnesc la prepararea soluţiilor injectabile cu vitamina A, hormoni cum sînt progesterona sau monobenzoatul de estradiol.

Glicerolul în amestec cu apa măreşte capacitatea de dizolvare a ei. Este tolerată în injecţii intramusculare în amestecuri cu apa în proporţii de pînă la 30%. Se foloseşte mai rar şi anume la prepararea soluţiilor injectabile cu glicozide.

Propilenglicolul. Este miscibil cu apa, dar nu se amestecă cu uleiurile. Are o capacitate de dizolvare mai mare decît a glicerolului, asigurînd şi o bună stabilitate unor substanţe care în apă suferă descompuneri hidrolitice. Poate fi sterilizat prin căldură.

Deoarece are efect iritant, caustic, se administrează în amestec cu apa în volume mici de 1–3 ml. Dizolvă alcaloizii bază, barbituricele, vitaminele A şi D, digoxina, cloramfenicolul. Se aplică la prepararea soluţiilor injectabile de fenobarbital în amestec cu o parte egală de apă.

Polietilenglicolii. Se utilizează produsele lichide cu greutate moleculară 200–600 pentru medicamente care hidrolizează în apă. De obicei, se foloseşte în amestec cu apă şi etanol. Poate fi sterilizat la autoclavă.

Alcoolul etilic se foloseşte în amestec cu apa mai ales pentru glicozidele din digitală: pentru lantozid C 10%, pentru digitoxină 40–50%, iar pentru digoxină 70%. Soluţiile injectabile sînt mai dureroase, produc dilatarea vaselor cutanate şi iritarea ţesuturilor. Se administrează volume limitate, 1–2 ml, deoarece alcoolul are o acţiune farmacologică proprie.

Alcoolul benzilic. Se prezintă sub forma unui lichid mobil şi este miscibil cu apa, cît şi cu uleiurile vegetale; măreşte coeficientul de dizolvare a unor substanţe atît în apă, cît şi în ulei. Alcoolul benzilic asigură o mai bună stabilitate, este antiseptic şi în acelaşi timp are acţiune anestezică de suprafaţă.

Benzil benzoatul. Prezintă un lichid uleios cu miros slab aromat şi gust acut. Benzil benzoatul se amestecă uşor cu uleiurile grase, glicerolul. În benzil benzoat se dizolvă multe preparate greu sau complet insolubile în solvenţi obişnuiţi (amida acidului linolic, teturamul). După amestecarea acestor preparate în benzil benzoatul, prin respectarea unor reguli anumite, mai ales cu uleiurile grase, soluţiile îşi păstrează stabilitatea lor. Benzil benzoatul în prezent se foloseşte ca solvent compus la prepararea unor preparate injectabile. Benzil benzoatul se păstrează în ambalaj bine închis, ferit de lumină.

Dimetilsulfoxidul (DMSO). În condiţii obişnuite reprezintă un lichid incolor, cu miros slab specific, care aminteşte mirosul usturoiului şi gust astringent. DMSO se amestecă în orice proporţie cu apa, temperatura astfel se ridică simţitor.

DMSO se caracterizează printr-o solubilitate extraordinară; în el uşor se dizolvă diferite preparate: penicilina, levomicetina, norsulfazolul, butadionul, acidul salicilic, furazolidona, furagina, hidrocortizonul, diferiţi coloranţi pigmenţi şi gaze. În soluţiile DMSO-ului de obicei se schimbă stabilitatea preparatului şi proprietăţile lui absorbtive. Posedînd singur o proprietate penetrantă ridicată, DMSO accelerează brusc absorbţia prin pielea intactă şi mucoasa multor substanţe medicamentoase. Astfel deseori se schimbă nu numai farmacocinetica, dar poate avea loc şi potenţarea preparatului. DMSO singur are o acţiune biologică diversă asupra organismului. Întrebuinţarea

DMSO în forme medicamentoase cere un experiment biofarmaceutic detailat. Se păstrează într-un ambalaj închis etanş, ferit de razele directe ale soarelui, la temperatura camerei.

30.2.5. Fiolele

Fiolele *(ampulae),* denumire dată datorită formei acestora, sînt recipiente de sticlă care pot fi sudate la flacără.

Fiolele au forme variabile şi sînt prevăzute cu o prelungire efilată, care permite umplerea şi golirea. Fiolele obişnuite au o formă cilindrică, o capacitate între 1 şi 50 ml şi conţin o singură doză de medicament.

In fiole se păstrează în condiţii sterile doza de medicament în stare de soluţie, de suspensie, de emulsie sau în stare solidă.

In acelaşi scop sînt utilizate flacoane mici de sticlă, prevăzute cu dop de cauciuc şi cu o garnitură metalică aplicată la exterior care asigură etanşeitatea. Acestea, utilizate frecvent pentru înfiolarea antibioticelor, enzimelor, plasmei sanguine etc., sînt denumite obişnuit tot fiole şi pot conţine o singură doză sau adesea (antibioticele) mai multe doze de medicament.

Este recomandabil ca sticla pentru fiole să fie incoloră, deoarece sticlele colorate sînt, de obicei, mai alcaline. Folosirea fiolelor colorate în scopul protejării medicamentelor de acţiunea luminii nu este întru totul avantajoasă, deoarece toate fiolele cu soluţii injectabile sînt păstrate în cutii, deci practic la întuneric. În plus, în recipiente incolore se poate observa mai bine aspectul lichidului. Insă în cazuri necesare se foloseşte sticla colorată (cerebrolizina).

Forma fiolelor este prezentată în fig. 200 şi reglementată de DIN 64–2–485–85.

În tab. 18 sînt date dimensiunile principale ale fiolelor.

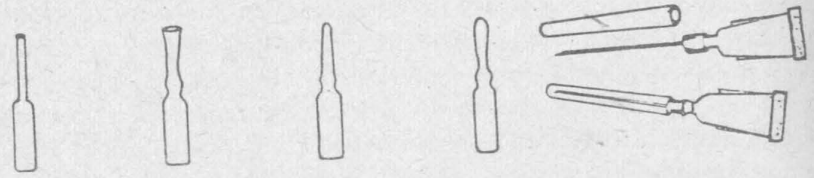


Fig. 200. Tipul fiolelor

Tabelul 18

Dimensiunile principale ale fiolelor (volumul, ml; dimensiunile, mm)

Nominal	Factologic	Diametrul exterior al tijei	Înălţimea	Diametrul exterior al tijei	Înălţimea
1	1,15–1,45	9,0–10,5	20–24	2–3	75–85
2	2,25–2,7	10,5–12,0	27–33	2–3	75–85
5	5,5–6,6	13,5–15,0	43–51	3–4,5	85–95
10	11,0–13,5	15–17	68–78	3–4,5	85–95
20	21,0–25,0	19–21	80–90	4–5,5	85–95
50	52–61	25–27	120–130	6–8	95–105

După cum se vede din tab. 18 fiolele au capacitate nominală de 1, 2, 5, 10, 20 şi 50 ml. Această capacitate nominală se referă la volumul de lichid care va fi administrat. De fapt, volumul real depăşeşte această capacitate, deoarece în fiole se introduce un surplus de lichid pentru a compensa pierderile survenite la administrare.

Fiolele sînt considerate recipientele cele mai potrivite pentru condiţionarea lichidelor injectabile de volum redus. Conţinutul are o stabilitate satisfăcătoare, dacă sticla este de bună calitate şi aerul de deasupra soluţiei este înlocuit cu azot sau alt gaz inert.

Sticla este materialul preferat pentru fabricarea fiolelor şi flacoanelor necesare producţiei de preparate parenterale.

În principal, sticla este constituită din bioxid de siliciu, alături de care se găsesc cantităţi valabile de alţi oxizi (natriu, kaliu, magneziu, calciu, aluminiu, fier). Reţeaua de bază este formată dintr-un tetraedru. Oxidul de bor posedă calitatea de a intra în alcătuirea acestei structuri, spre deosebire de ceilalţi oxizi care sînt legaţi foarte slab, fiind prezenţi în interstiţiile reţelei. Acest lucru permite oxizilor să migreze şi să treacă în soluţie mai ales în timpul sterilizării termice, ceea ce atrage după sine mărirea pH-ului soluţiei. Se poate ajunge chiar la cedarea unor componente sub formă de fragmente mici insolubile dislocate din masa vitroasă.

Inconvenientele amintite pot fi evitate sau reduse la minimum prin alegerea unei sticle de compoziţie corespunzătoare.

Sticla cu rezistenţă chimică ridicată, care nu cedează ionii soluţiilor apoase, este sticla care conţine oxid de bor. Aceasta este aşa-numita sticlă neutră sau sticlă de borosilicat.

Com. 178

30.2.6. Producerea fiolelor şi a flacoanelor

Sticla şi proprietăţile ei. Sticla "produs anorganic de fuziune care prin răcire devine rigid fără a cristaliza" conţine componentele principale: oxizi formatori de sticlă: oxizi vitrifianţi SiO_2, B_2O_3, oxizi fondanţi: Na_2O, K_2O, cu rol de a micşora punctul topirii al SiO_2 de la 1713°C la valori inferioare uşor de realizat industrial şi oxizi stabilizanţi: CaO, MgO, BaO, Al_2O_3 care-i măresc rezistenţa chimică, mecanică şi termică.

În tab. 19 este indicată compoziţia chimică a diferitelor mărci de sticlă folosite pe larg în industrie, reglementate de standardul departamental industrial DIN 65–2–78–72.

Schimbînd raportul oxizilor bivalenţi CaO şi MgO (păstrînd suma lor totală), s-a uşurat puţin procesul de producere a sticlei. Cît priveşte marca NS–3, deoarece conţine o cantitate mai însemnată de B_2O_3 (6%) şi mai mică de oxizi stabilizanţi, este una din cele mai stabile sticle pentru confecţionarea fiolelor din punct de vedere chimic.

În afară de felurile indigene de sticlă pentru fiole (SN-sticlă neutră şi AB-1 anborică), în tabel sînt incluse pentru a compara felurile unor sticle străine şi sortul Pyrex – greu fuzibil (conţine mult siliciu oxid) şi care chimic este mult mai stabil din cauza conţinutului însemnat de bor (11,7%). Din această pricină ultima este şi acidă. În tabel este indicată şi marca HT (chimic şi termic stabilă). Din tuburile acestei mărci se confecţionează seringile.

Recipientele de sticlă utilizate în scop farmaceutic, flacoanele şi fiolele sînt confecţionate din sticlă de borosilicat cu rezistenţă hidrolitică mare sau din sticlă neutră incoloră sau colorată cu suprafaţa interioară tratată.

Sticla de borosilicat de uz farmaceutic se foloseşte la condiţionarea ambalajelor de uz farmaceutic sau medical care se încadrează în clasele I şi II de stabilitate faţă de apă.

Sticla neutră de uz farmaceutic se foloseşte pentru fabricarea ambalajelor necesare condiţionării produselor antibiotice şi se încadrează în clasa III de stabilitate faţă de apă. Sticla calcosodică incoloră de uz farmaceutic este folosită la fabricarea fiolelor şi flacoanelor farmaceutice, al căror conţinut nu este sensibil la acţiunea radiaţiilor spectrului vizibil.

Sticla neutră colorată de uz farmaceutic, în special în brun SNS–1, este utilizată la fabricarea ambalajelor destinate produselor medicamentoase alterabile la lumină.

Sticlele din clasa I sînt considerate sticle neutre cu o rezistenţă hidrolitică mare datorită compoziţiei sale chimice. Sticlele din clasa II au o rezistenţă

Tabelul 19

Componenţa chimică a diferitelor feluri de sticlă (% de masă)

Marca sticlei	Conţinutul oxizilor, %									
	SiO_2 ± 0,50	Al_2O_3 ± 0,20	B_2O_3 ± 0,25	CaO + MgO ± 0,30	BaO ± 0,20	Na_2O ± 0,25	K_2O ± 0,20	Li_2O ± 0,20	F_2O_3 ± 0,2	MnO_2 ± 0,5
NS–1	73,00	4,50	4,00	8,00	–	8,50	2,00	–	–	–
NS–2	73,00	3,50	2,50	8,00	–	11,00	2,00	–	–	–
NS–2A	73,00	3,00	2,50	8,00	–	11,00	2,00	–	–	–
NS–3	72,20	4,50	6,00	6,90	–	8,10	1,70	–	–	–
SNS–1	67,00	4,10	5,20	6,30	–	7,50	2,00	–	2,90	5,00
Ceho-Slovacă	75,31	2,00	7,40	1,38	3,71	6,40	0,70	–	–	–
AB–1	73,00	3,10	–	9,50	–	13,50	1,00	–	–	–
Americană neutră	74,50	5,10	9,40	1,20	2,40	–	0,90	6,20	–	–
Pyrex	80,50	5,50	11,70	0,40	–	4,40	–	–	–	–
ChT	74,00	5,00	8,00	1,20	4,00	5,00	2,80	–	–	–
SO	73,50	1,50	–	9,50	–	15,50	–	–	–	–

hidrolitică destul de mare, datorită tratării suprafeţelor, iar sticlele din clasa III o rezistenţă hidrolitică medie.

Natura fizico-chimică a componentelor sticlelor, dimensiunile lor, sarcina, polarizabilitatea, nivelul de ecranare a nucleelor, natura şi tăria legăturilor chimice constituie aspecte majore privind calitatea sticlelor.

Suprafaţa sticlei, ale cărei proprietăţi mecanice, optice şi electrice sînt influenţate de temperatură, umiditate, de diferiţi agenţi chimici, de absorbţie, de gaze sau vapori de apă, este dependentă de compoziţia chimică a sticlei şi larg analizată în tratate, manuale şi monografii de specialitate.

Proprietăţile fizico-chimice ale suprafeţelor sticlei prezintă o importanţă majoră în condiţionarea medicamentelor, mai ales a structurii sticlei.

În ceea ce urmează ne vom limita la acţiunea apei, a acizilor, a soluţiilor alcaline şi a sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă destinate uzului farmaceutic.

30.2.6.1. Proprietăţile mecanice

Rezistenţa mecanică a suprafeţei sticlei este influenţată de temperatură, umiditate, diferiţi agenţi chimici, de absorbţia de gaze sau vapori şi este în strînsă dependenţă de compoziţia chimică a sticlei, respectiv de natura şi tăria legăturilor chimice.

Rezistenţa mecanică a sticlei este diminuată sub acţiunea umidităţii, combinată cu încălzirea care produce apariţia a numeroase fisuri. Rezistenţa sticlei la imersie în apă este mai scăzută la pH ridicat.

Adsorbţia gazelor la suprafaţa sticlei determină o dezalcalinizare a acesteia, relaxează legăturile interatomice şi coboară modulul de torsiune, stratul superficial deteriorîndu-se. Calităţile mecanice ale sticlei pot fi îmbunătăţite în urma unui tratament termochimic, care constă într-un şoc termic clasic, urmat de un tratament cu o soluţie sau un lichid protector organic, bunăoară siliconii.

30.2.6.2. Proprietăţi optice

Indicele de refracţie şi de reflexie al sticlei variază o dată cu temperatura, densitatea şi compoziţia sa chimică. Interferometric s-a arătat că la suprafaţa sticlei coexistă trei straturi cu structură grosieră, una mijlocie cu microrugozităţi de 10 Å şi una foarte fină. Gradul de strălucire a sticlei este în dependenţă de rugozităţile suprafeţei; la o sticlă foarte **strălucitoare,** rugozităţile variază între 75–62 Å, iar pentru suprafeţe opace între 150–138 Å.

Sticlele care prezintă tensiuni interne datorită anizotropiei reţelelor prezintă fenomenul de dublă refracţie.

Proprietăţile optice ale sticlelor pot fi îmbunătăţite prin depunerea unor pelicule de SiO_2, TiO_2, MgF_2, CaF_2; aşa, de exemplu, aceste pelicule cu indici de refracţie inferiori sticlei micşorează sensibil coeficientul de reflexie a luminii pe suprafaţa sticlei de la 4–5% la 0,3–0,7%.

Proprietăţi electrice. Prezenţa ionilor metalelor alcaline, în special cei de Na^+ liberi sau dizolvaţi în apa absorbită la suprafaţa sticlei, explică proprietăţile ei electrice. Conductibilitatea ridicată la suprataţa sticlei se datoreşte stratului superficial format de hidrosilicaţi. Înlocuirea SiO_2 cu B_2O_3 şi oxizi de fier sau tratarea suprafeţei sticlei cu reactivi hidrofugi micşorează conductibilitatea electrică ca urmare a micşorării adezivităţii apei la suprafaţă. Dezalcalinizarea sticlei de la suprafaţă este însoţită de o micşorare a conductibilităţii electrice.

Rezistenţa superficială a sticlei este dependentă de natura chimică a ei, adică de conţinutul în oxizi, ea fiind maximă în cazul oxizilor alcalino-pămîntoşi, B_2O_3 şi F_2O_3. Pentru o stare higrometrică dată conductibilitatea creşte o dată cu temperatura ca urmare a creşterii vitezei de difuziune a ionilor alcalino-pămîntoşi migraţi către suprafaţă.

Formarea unor filtre protectoare la suprafaţa sticlei influenţează proprietăţile ei conductoare.

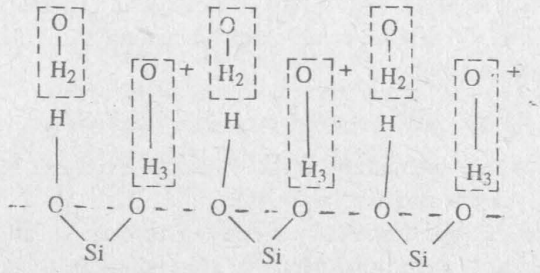
30.2.6.3. Proprietăţi fizico-chimice ale suprafeţei sticlei

Cunoaşterea comportării sticlei faţă de gaze, vapori, lichide şi substanţe solide prezintă o importanţă deosebită în cadrul condiţionării medicamentelor.

Adsorbţia gazelor. Adsorbţia vaporilor de apă şi a gazelor la suprafaţa sticlei poate fi explicată cu ajutorul teoriei screening-ului, după care ionii de hidrogen (H^+) din mediul înconjurător pătrund în norul electric al ionilor de oxigen de la suprafaţa sticlei; acest fenomen este însoţit de o rearanjare a ionilor în constituţia sticlei, astfel încît ionii mai polarizabili se aşază la suprafaţă, iar cei mai puţin polarizabili, mai în interior. Ionii de la suprafaţă au un screening insuficient, ceea ce duce la apariţia unei tensiuni superficiale. Astfel suprafeţele proaspete ale sticlei (fig. 201), fiind supraîncărcate negativ din cauza anionilor uşor deformabili localizaţi la suprafaţa ei, devin nestabile.

Spre deosebire de absorbţia apei explicată printr-un mecanism chimic, adsorbţia gazelor este de natură fizică, este o fiziosorbţie dependentă de temperatură, presiune şi natura gazului.

Adsorbţia umidităţii. Suprafaţa proaspătă a sticlei, deosebit de activă, în prezenţa apei "se dizolvă parţial", cedînd alcalinitatea din stratul superficial. Ca urmare, stratul de ioni de oxigen de pe suprafaţă este înlocuit de un strat de ioni de hidroxil. Schematic, suprafaţa unei astfel de sticle se poate prezenta în felul următor:



Sticla cu suprafaţa modificată prin adsorbţie se numeşte "sticlă de hidrogen". Conform teoriei lui Weyl adsorbţia apei la suprafaţa sticlei se explică astfel:

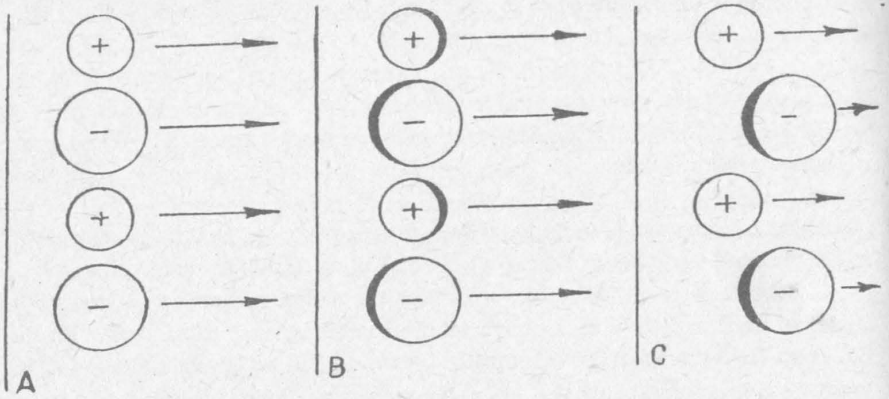


Fig. 201. Schema formării unei suprafeţe noi la sticlă

protonii apei tind să pătrundă în norul electronic al ionilor de oxigen de la suprafaţa sticlei şi anume, al ionilor de oxigen mai uşor polarizabili, deci cei legaţi în reţea de cationi cu cîmp electronic mai slab. Aceşti cationi sînt reprezentaţi de ionii metalelor alcaline.

Acţiunea apei se datoreşte structurii sale tridimensionale. Ionul H^+ este legat de doi ioni O, iar ionul O^{2-} este ecranat de patru protoni, ceea ce are ca rezultat reactivitatea apei, fie ca agent electrofil, fie nucleofil, datorită disocierii ei în H^+ şi HO^-. Reacţia care are loc poate fi comparată cu o reacţie acido-bazică, apa fiind considerată drept acid prin ionii H^+ puşi în libertate, iar sticla drept bază, prin cationii metalelor alcaline şi alcaline pămîntoase. Dacă protonul a reuşit să pătrundă în norul electronic al oxigenului, acesta va fi puternic polarizat şi slăbeşte legătura lui cu cationul din sticlă, fapt ce duce la eliberarea cationului din reţea şi combinarea lui cu ionii hidroxili din apă, care formează hidroxilul respectiv:

$$Na_2SiO_3 + 2H^+ + 2OH^- \longrightarrow 2NaOH + H_2SiO_3 .$$

Pelicula de apă devine astfel o soluţie alcalină care este higroscopică şi, adsorbînd umiditatea din atmosferă,se îngroaşă.

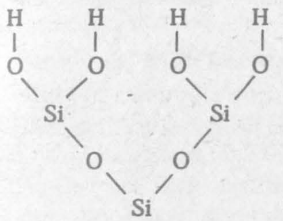
Pe de altă parte, reţeaua de SiO_2, în care ionii metalici au fost înlocuiţi cu ionii de hidrogen, se transformă parţial într-un gel de SiO_2 care formează o peliculă pe suprafaţa sticlei. Soluţia alcalină este mult mai agresivă decît apa pură şi poate dizolva gelul de siliciu formînd hidrosilicaţi alcalini, conform reacţiei:

$$\geqslant Si{-}O{-}Si\leqslant + NaOH \longrightarrow \geqslant Si{-}O{-}Na + \geqslant Si{-}OH.$$

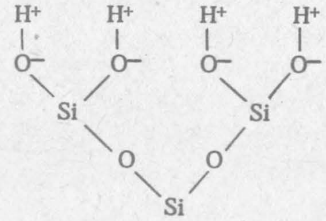
Aceştia, la rîndul lor, pot cristaliza în anumite condiţii depunînd pe suprafaţa sticlei straturi neuniforme de cruste. Dacă cantitatea de apă ce ajunge la suprafaţa sticlei este limitată, atacul chimic nu progresează repede, în schimb suprafaţa sticlei se alterează, îşi pierde luciul iniţial, se pătează şi pe alocuri devine mată.

În cazul în care sticla este în contact cu o cantitate mare de apă, ionii alcalini se depărtează de suprafaţa sticlei şi nu pot forma soluţii alcaline concentrate. Ca urmare pelicula de gel SiO_2 ce se formează nu numai că nu se dizolvă, dar, din contra, protejează sticla, împiedicînd continuarea atacului chimic. Cercetări efectuate pe sticla de silice au arătat că apa chimic sorbită la suprafaţa gelului este legată sub formă de gaze. În cazul hidratării şi deshidratării gelului de silice se observă prezenţa a patru forme: a) grupări hidroxil superficiale cu hidrogen nelegat, b) apa sub formă monomeră cu hidrogen legat de hidroxilii superficiali, c) grupări hidroxil cu hidrogen legat de molecule de apă, d) îngrămădiri de molecule de apă formînd o reţea legată prin atomi de hidrogen.

Structura superficială a sticlei hidratate a fost stabilită cu ajutorul spectroscopiei IR şi este reprezentată în felul următor:



sau ionizat:



Acest strat chimiosorbit permite o adsorbţie suplimentară fizică a vaporilor de apă la suprafaţa sticlei.

În cazul în care sticla este încălzită la 400°C,se produce o modificare a naturii locurilor de adsorbţie, oxigenul neputînd fixa hidrogenul apei în cazul unei rehidratări pentru că păstrează legături –Si–O–Si– mai stabile, deci mai puţin reactive, apa putînd fi adsorbită numai la nivelul legăturilor –Si–OH, unde se formează aglomerări.

Umiditatea adsorbită din atmosferă formează pe suprafaţa sticlei pelicule de grosimi variabile.

Studiind adsorbţia apei pe pulbere de sticlă, Koranyi a observat că gelul de la suprafaţa sticlei adsoarbe apa şi se umflă, fenomen care are loc cu viteză foarte mare la început şi din ce în ce mai lent în timp, stabilizîndu-se după

15 min., cînd stratul de umiditate ajunge la 400Å. Adsorbţia vaporilor de apă la suprafaţa sticlelor de borosilicat de plumb şi a sticlelor sodocalcice este foarte mică, de numai 1% dintr-un strat molecular la temperaturi cuprinse între 0°C şi o presiune de 10^{-6} tori.

Adsorbţia apei la suprafaţa sticlelor de silicaţi implică existenţa a cel puţin două tipuri de centre de adsorbţie; unul ar fi format din grupe hidroxilate libere care nu adsorb apa şi altele legate prin punţi de hidrogen care adsorb apa. Un alt centru de adsorbţie este format din atomi de siliciu sau oxigen prin care se realizează adsorbţia apei în cazul unei suprafeţe deshidratate.

Adsorbţia soluţiilor anorganice sau organice. Ionii de natriu din structura sticlei pot substitui ionii monovalenţi ca cei de Li^+, Tl^+, Ag^+. Sticla poate fixa şi ioni bivalenţi şi trivalenţi ca cei ai Fe^{3+}.

În contact cu suprafaţa sticlei soluţiile organice pot fi adsorbite şi pot modifica gradul ei de umectare. Astfel alcoolul, avînd o tensiune superficială inferioară, umectează bine suprafaţa sticlei, fiind adsorbit la suprafaţă în urma reacţiei cu grupele –Si–OH de la suprafaţă, cu elementele de apă.

Amestecurile de apă şi acid acetic formează prin chimiosorbţie sau fiziosorbţie la suprafaţa sticlelor un film omogen, modificîndu-se şi tensiunea superficială.

Radicalii unor substanţe organice cu structură mai complexă pot fi adsorbiţi la suprafaţa sticlei; în cazul în care molecula conţine şi grupări hidrofile, stratul monomolecular ce acoperă sticla izolează suprafaţa acesteia de acţiunea apei.

30.2.6.4. Acţiunea apei asupra recipientelor de sticlă de uz farmaceutic

Deşi sticla este considerată practic insolubilă, în contact cu atmosfera adsoarbe o cantitate de umiditate la suprafaţă, şi se "dizolvă" parţial cedînd alcalinitate în stratul superficial, denumit şi "sticlă hidrogenată", care poate adsorbi o cantitate de apă sau gaze.

Apa acţionează diferit asupra sticlelor, în funcţie de compoziţia lor chimică. Cîmpul electrostatic al cationilor în sticle obişnuite creşte de la sodiu la calciu şi siliciu. Prin pătrunderea protonului, norul electronic al oxigenului devine puternic polarizat, iar legătura oxigenului cu cationul din sticlă slăbeşte, prin urmare ionul Na^+ cu cel mai mic cîmp electrostatic se poate desprinde mai uşor din reţea, urmat de Ca^{2+} şi de siliciu, formînd cu ionii OH^- ai

apei, hidroxidul respectiv conform reacţiei:

$$\geqslant Si–O–X + H_2O \rightarrow \geqslant Si–O–H + XOH\ (X = Na^+, Ca^{2+}, Si^{4+}).$$

Fenomenul de solubilizare a ionilor sticlei se explică şi prin formarea unei tensiuni în interiorul zonei încălzite cu ioni de hidrogen cu raza inferioară ionilor pe care-i substituie progresiv.

Primul strat monomolecular de apă adsorbit pe sticlă este puternic legat şi se formează într-un mediu cu umiditate relativă de 30–50% la 20°C. Pelicula de apă, astfel adsorbită nu este inertă faţă de sticlă; ea constituie locul unui intens schimb ionic la interfaţa lichid–sticlă, în dependenţă de grosimea şi de reînnoirea ei. În cazul în care cantitatea de apă ajunsă la suprafaţa sticlei este limitată, atacul nu progresează repede şi suprafaţa se alterează. La reînnoirea stratului de apă, deşi procesul de difuziune şi schimb ionic continuă prin extracţia ionilor din straturi mai profunde, migrarea lor (ionilor) la suprafaţa sticlei este încetinită.

Dacă apa cu care sticla vine în contact nu este reînnoită, aceste procese duc la formarea unei concentraţii mari de hidroxizi, soluţia devine alcalină şi manifestă asupra sticlei o acţiune mai agresivă, comparativ cu apa, putînd dizolva stratul de bioxid de silice format la suprafaţa sticlei.

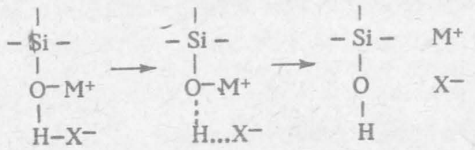
Cedarea alcalinităţii pe stratul superficial al recipientelor de sticlă, sub acţiunea apei, este influenţată de temperatură şi de timp. Astfel cedarea alcalinităţii la o creştere cu 10°C, respectiv 20°C, a temperaturii este însoţită de o creştere cu 50%, respectiv cu 100% a alcalinităţii. Un contact al sticlei cu apa la 123°C corespunde cu 9 ore la 95°C, 2,5 zile la 75°C, 5 săptămîni la 50°C şi un an la 30°C.

Deoarece cedarea alcalinităţii în funcţie de temperatură este în strînsă legătură cu umiditatea, e necesar ca recipientelor farmaceutice, destinate condiţionării soluţiilor medicamentoase, să li se aplice şocuri termice umede.

Cedarea alcalinităţii din stratul superficial al recipientelor de sticlă creşte o dată cu timpul.

30.2.6.5. Acţiunea acizilor asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acţiune al acizilor asupra suprafeţei sticlei este analog cu cel al acţiunii apei. După Weyl prin acţiunea ionilor de hidrogen ai acizilor mai puţin ecranaţi şi ionii alcalino-pămîntoşi ai sticlei, care acţionează ca o bază, se formează acid silicic, care trece în gelul de silice protector, conform reacţiei:

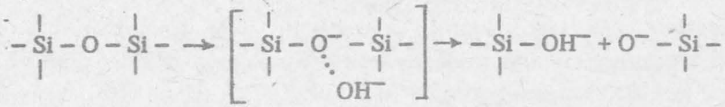


Acidul clorhidric dizolvă selectiv B_2O_3 şi Na_2O_3 din sticlele silico-borosodice, rămînînd doar SiO_2, din care cauză sticla devine poroasă.

Comportarea sticlelor cu SiO_2 faţă de acizi este utilizată în practică la mărirea rezistenţei chimice; după tratare cu acizi şi formarea peliculei de silice, aceasta este stabilizată prin încălzirea sticlei la cca 400°C.

30.2.6.6. Acţiunea soluţiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acţiune a soluţiilor alcaline asupra stratului superficial al sticlelor este diferit de cel al apei şi al acizilor; are loc o hidroliză a stratului superficial, dar nu se formează pelicula protectoare de gel de silice. Reacţia are loc în felul următor:



Acţiunea soluţiilor alcaline asupra sticlei are loc printr-un atac nucleofil, cînd ionul hidroxil acţionează asupra atomilor de siliciu; în urma unui proces de difuziune, un ion metalic din soluţie trece în sticlă unde neutralizează sarcina negativă a sticlei. Atacul electrofil al soluţiilor alcaline se explică prin relaţia dintre ionul H_3O^+ şi ionii de oxigen de la suprafaţa sticlei, cînd se formează ionii hidroxili în soluţie, care pot acţiona din nou, printr-un atac nucleofil, asupra sticlei.

Soluţiile alcaline acţionează şi asupra oxizilor modificatori de reţea ca Al_2O_3, care este solubilizat şi formează hidroxidul de aluminiu care în exces de soluţii alcaline formează AlO_2^- sau $[Al(OH)_4]^-$.

Produşii formaţi au rol protector împotriva unui nou atac alcalin asupra sticlei.

Acţiunea soluţiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă este influenţată de natura lor chimică, compoziţia sticlei, temperatură, timp, pH, prezenţa

altor ioni, agitaţie etc. La o creştere a temperaturii cu 10°C, respectiv 50°C, pierderea în greutate a sticlei sub acţiunea NaOH se dublează, respectiv creşte de 20–80 ori faţă de acţiunea soluţiilor alcaline la temperatura ordinară.

Rezistenţa chimică a sticlei scade mult în cazul soluţiilor cu $pH \geq 10$, datorită hidrolizei stratului superficial fără formarea unei pelicule protectoare de gel silice.

Prezenţa unor cationi sau anioni influenţează în mod pozitiv sau negativ acţiunea soluţiilor alcaline asupra sticlei; ei sînt adsorbiţi la suprafaţa gelului de silice şi pot manifesta o acţiune protectoare (Pb^{2+}, Ba^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+}, Al^{3+}) împiedicînd un nou atac al soluţiilor asupra stratului superficial sau o acţiune distructivă.

Rol protector manifestă şi anionii: fosfat, citrat datorită formării precipitaţilor cu cationii existenţi în soluţie şi la suprafaţa sticlei.

În funcţie de rezistenţa descrescătoare a sticlelor la acţiunea soluţiilor alcaline, principalele tipuri de sticle au fost clasificate în ordinea: aluminaţi, boraţi, silicaţi şi fosfaţi.

30.2.6.7. Acţiunea soluţiilor sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă

Soluţiile sărurilor neutre manifestă o acţiune corosivă mai limitată asupra stratului superficial al sticlei; efectul soluţiilor saline este influenţat de: natura ionilor sării, pH şi prezenţa catalitică sau inhibitoare a unor substanţe prezente eventual în soluţie. Viteza corosivă a sărurilor creşte o dată cu creşterea spre alcalin a pH-ului soluţiei, cînd are loc formarea unor microprecipitate.

Soluţiile hipertonice ale sărurilor cu pH neutru manifestă o acţiune corosivă inferioară sărurilor cu pH alcalin. Soluţiile sărurilor neutre care conţin ioni ai metalelor grele, în concentraţii foarte mici, produc o deshidratare a peliculei protectoare a gelului de silice, împiedicînd astfel difuzia ionilor de natriu.

30.2.6.8. Capacitatea flacoanelor farmaceutice de sticlă asupra stabilităţii chimice

Volumul soluţiilor introduse în recipiente influenţează gradul lor de alterare, factorul suprafaţă/volum avînd un rol important. Deoarece suprafaţa internă a recipientului depinde de forma lui geometrică, în alegerea flacoa-

nelor necesare condiționării medicamentelor se urmărește reducerea la maximum a suprafeței interne.

În concluzie se poate afirma că cedarea alcalinității de către straturile superficiale ale recipientului de sticlă, care afectează stabilitatea și efectul terapeutic al medicamentelor condiționate, este influența de timp și creșterea temperaturii, presiunii, alcalinității și capacitatea recipientelor.

30.2.6.9. Interacțiuni medicamente–sticlă

În funcție de calitatea și natura sticlei fenomenele cele mai frecvente întîlnite în cadrul interacțiunilor SM–SA, care pot afecta stabilitatea și calitatea medicamentelor sînt următoarele:

– fenomene de schimburi consecutive ca urmare a extracției de către preparatul medicamentos, a unor adjuvanți ai sticlei sau schimburilor între ionii sticlei și SM;

– fenomene de adsorbție;

– fenomene de modificare a structurii sticlei ca urmare a acțiunii substanțelor medicamentoase alcaline asupra sticlei sau după dizolvarea carbonatului de calciu, format eventual în contact cu unele soluții.

Fenomene de adsorbție a medicamentelor. Adsorbția substanțelor medicamentoase de către materialul vitros (sticla) este mai rar întîlnită.

Soluțiile medicamentoase diluate, conținînd estrogeni, păstrate în recipiente deschise sau neetanșate, tratate termic cu soluții de detergenți, produc așa-zisul fenomen de "creepage", caz particular al fenomenului de adsorbție.

Fenomene de degradare a sticlei. Substanțele alcaline atacă sticla și produc ruperea legăturii –Si–O–; fenomenul este însoțit, așa cum s-a arătat, de formarea unei pelicule foarte fragile care se fărîmițează ușor în paiete fine insolubile de 30–120 μm formate mai ales din silice, care trec în preparatul medicamentos sub formă de depozit și pot fi observate prin iluminarea laterală pe fond negru analogic cu pelicula formată prin dizolvarea $CaCO_3$, obținut prin atacul sticlei de ionii CO_3^{2-}. Din această cauză este preferată utilizarea sticlei mai rezistente (stabile) după tratamentul termic la flacără, în detrimentul celor cu caracteristici de neutralitate superioare.

Fenomene de schimb. În cazul utilizării sticlelor farmaceutice colorate unele soluții medicamentoase pot extrage compuși ai fierului sau manganului utilizat pentru colorarea sticlelor. Ionii de fier (II) și mangan (II) trecuți în

soluție pot cataliza oxidarea acidului ascorbic și chiar a adrenalinei în cazul celor de fier. În cazul utilizării sticlelor sodocalcice, chiar tratate cu SiO_2 soluțiile apoase acționează hidrolitic asupra silicaților de natriu și de calciu, eliberînd ionii de Na^+ și Ca^{2+}, care migrează din interiorul masei sticlei, unde sînt relativ slab legați, către suprafață cu tendința de a trece în soluție, fiind înlocuiți cu ioni de H^+ și H_3O^+ (vezi p. 581). Ionii de Na^+ și Ca^{2+} utilizați induc o creștere a pH-ului (alcalinității) soluției care poate acționa nefavorabil asupra unor SM instabile în mediu alcalin. Menționăm astfel:

– precipitarea bazelor slabe din sărurile lor (alcaloizi, amine); stabilitatea alcaloizilor, de exemplu, este maximă în jur de pH 3–4;

– colorarea în brun a soluțiilor de glucoză ca urmare a reacției Maillard;

– saponificarea eterilor și lactonelor;

– racemizarea compușilor optic activi;

– degradarea vitaminei B_2, a adrenalinei, fizostigminei, soluțiilor de morfină, streptomicinei etc.

Reacțiile de schimb sînt influențate nu numai de natura sticlei și a substanței medicamentoase conținute, dar și de temperatură; astfel partea inferioară a fiolelor și flacoanelor supuse mai mult supraîncălzirilor sînt mai predispuse reacțiilor de schimb.

30.2.6.10. Determinarea indicilor principali ai calității sticlei

Apreciind calitatea sticlei pentru fiole, se determină mai întîi stabilitatea ei chimică, termică, rezistența la alcalii, apă etc.

Stabilitatea chimică. Testele cu care se face identificarea tipurilor de sticlă sînt bazate pe cercetarea apei pusă în contact cu recipientele întregi.

Fiolele alese se spală bine cu apă fierbinte, se clătesc de două ori cu apă purificată, se umplu cu apă purificată proaspătă (pH 5,0–7,0) pînă la volumul nominal și se sudează. Autoclavarea fiolelor se face timp de 30 min. la presiunea 2 atm., apoi după răcirea lor se determină cu ajutorul pH-metrului prezența ionilor, extrași din fiole, față de pH-ul apei inițiale. Schimbul de pH nu trebuie să fie mai mare de 4,5 pentru fiolele de marca AB–1, nu mai mare de 1,3 pentru NS–1, 2,0 pentru NS–2, 0,9 pentru NS–3 și 1,2 pentru SNS.

O altă metodă simplă este cea cu fenolftaleină (propusă de D.I.Popov și B.A.Kliacikina). Fiolele se umplu cu soluția apoasă a indicatorului (o picătură de soluție 1% alcoolică de fenolftaleină la 2 ml de apă), se sudează și se

Tabelul 20

Mărimea suprafeţei sticlei, care revine la 1 ml de lichid, în dependenţă de volumul nominal al fiolei

Volumul fiolei nominal, ml	Suprafaţa interioară totală a sticlei în fiole, cm^2	Mărimea suprafeţei sticlei la 1 ml de lichid, cm^2
1	10,6	10,6
10	48,0	3,2
50	80,5	1,6

separă în trei părţi: o parte de fiole se sterilizează 30 min. la 100°C, alta – 20 min. la 120°C şi a treia se lasă martor. În fiolele confecţionate din sticlă chimic rezistentă (NS–1) nu apare culoarea roşie nici prin autoclavare. Dacă această culoare a apărut după autoclavare, fiolele se consideră mai puţin rezistente (NS–2). Colorarea în ambele cazuri de sterilizare vorbeşte de o stabilitate chimică redusă a fiolelor (AB–1); fiolele în cazul dat pot fi utilizate numai pentru înfiolarea soluţiilor uleioase.

Determinînd stabilitatea chimică a fiolelor, trebuie de ţinut cont de suprafaţa specifică a lor, deci a raportului dintre suprafaţa interioară a fiolelor faţă de volumul lichidului aflat în ele (tab. 20).

Din tabel rezultă că cu cît fiolele sînt mai mici, cu atît mai mare este raportul dintre suprafaţa internă a fiolei faţă de volumul lichidului aflat în ea. Deci, stabilitatea chimică a sticlei fiolelor date trebuie să fie mai mare.

Rezistenţa la alcalii. Metoda se bazează pe acţiunea asupra probelor de sticlă cu suprafaţa 0,10–0,15 dm^2 a amestecurilor de volume egale 0,5 M soluţie de natriu carbonat şi 0,1 M soluţie natriu hidroxid la fierbere timp de 3 ore. Înainte şi după testul acţiunii compuşilor alcalini probele se spală minuţios, se usucă la temperatura 140°C pînă la masa constantă şi se cîntăresc.

Alcalinitatea sticlei X (mg/dm^2) se calculează din formula:

$$X = \frac{m - m_1}{S},$$

unde m – masa probei pînă la testare, mg; m_1 – masa probei după acţiunea alcaliilor, mg; S – suprafaţa probei, dm^2.

Se efectuează trei analize şi după valoarea mediei aritmetice se determină clasa alcalinităţii.

Rezistenţa la apă. Se pregătesc trei probe din 300 g de sticlă mărunţită pînă la 0,315 mm cu masa de cîte 11,0 g, se degresează cu etanol şi acetonă,

Clasa alcalinităţii	Mărimea medie aritmetică a alcalinităţii, mg/dm^2
1	pînă la 75
2	de la 75 la 175
3	peste 175

se usucă la 140°C. Trei probe exacte cîte 10,0 g se introduc în baloane conice cu volumul de 250 ml apă distilată proaspăt fiartă cu pH-ul adus la cel iniţial (5,5). În alte două baloane martor se toarnă numai apă purificată proaspăt fiartă. Baloanele se închid şi se autoclavează 30 min. la temperatura 121°C (0,10–0,11 mPa). Apoi ele se răcesc, se adaugă cîte două picături de roşu de metil şi se titrează cu 0,02 mol/dm^3 soluţie de acid clorhidric pînă la schimbul culorii soluţiei din galben în oranj.

Rezistenţa la apă X (ml/g) la temperatura 121°C se calculează după formula:

$$X = \frac{V_1 - V_2}{m},$$

unde V_1 – volumul soluţiei de acid clorhidric, care a mers la titrarea soluţiei cercetate, ml; V_2 – volumul mediu al soluţiei de acid clorhidric, cheltuită la titrarea fiecărei din două probe martor, ml; m – masa probei de sticlă, g.

Se efectuează trei analize şi după media aritmetică se determină clasa rezistenţei la apă.

Stabilitatea termică. Cincizeci de fiole fixate în casetă se menţin la temperatura 18°C 30 min., apoi se introduc într-un dulap de uscare pe un timp nu mai puţin de 15 min. la temperatura indicată în STAS. Caseta se scoate din dulap repede în timp de 5 sec., se cufundă în apă la temperatura 20 ± 1°C şi se menţin nu mai puţin de 1 min. Stabile termic trebuie să fie nu mai puţin de 98% din fiole. Fiolele din sticlă NS–3 trebuie să rămînă întregi şi să suporte decăderile de temperatură, egale cu 160°C, NS–1 – 130°C; SNS–1 – 150°C şi AB–1 – 110°C. Dacă rezultatele sînt insuficiente, proba trebuie repetată pe o cantitate dublă de fiole şi rezultatul obţinut se consideră definitiv.

Fuzibilitatea sticlei. Sticla fiolelor trebuie să fie destul de fuzibilă pentru ca tija să se sudeze uşor în flacără. Fuzibilitatea se determină practic, deoarece normele încă nu sînt elaborate.

Transparenţa şi culoarea sticlei. Aceste calităţi ale sticlei permit a observa în soluţia injectabilă impurităţile mecanice (perişori, aşchii de sticlă, rupturi de material filtrant) de asemenea şi semne de descompunere a soluţiilor (tulburare, formarea precipitatelor, schimbarea culorii solventului etc.).

Clasa rezistenţei la apă	Cantitatea de soluţie 0,02 M acid clorhidric cheltuit la titrare, ml/g
1	Pînă la 0,10
2	De la 0,10 pînă la 0,85
3	De la 0,85 pînă la 1,50

Notă. 1 ml 0,02 M soluţie de acid clorhidric este echivalent 0,62 mg natriu oxid.

30.2.6.11. Tensiunea remanentă

Ea se formează la confecţionarea fiolelor din cauza încălzirii neuniforme a diferitelor loturi de tub.

Tensiunile remanente se determină cu ajutorul metodei polarizării optice pe diferenţa cursei razelor în articol, legată de prezenţa tensiunilor remanente, cu polariscopul-polarimetru tip PKS–125, PKS–250 şi polariscopul PKS–500.

Diferenţa razelor Δ (nm) se calculează din formula:

$$\Delta = \frac{\lambda\varphi}{180} = 3\varphi,$$

unde λ – filtru de lumină (540 nm); φ – unghiul de schimb al limbului analizorului, grade.

Diferenţa cursului (ei), faţă de 1 cm de cale a razei în sticlă, Δ^1 mln^{-1}, se calculează după formula:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l},$$

unde l – lungimea cursei razei în sticla cu tensiuni, cm.

Nu se permite tensiunea remanentă, care conţine diferenţa cursei specifice Δ^1 nu mai mare de 8 mln^{-1}.

30.2.6.12. Protecţia faţă de lumină

Aceste proprietăţi se cercetează cu ajutorul metodei de trecere a luminii în regiunea spectrului de la 290 pînă la 450 nm cu un interval de 20 nm. Din partea cilindrică a fiolei se taie un specimen, se şterge şi se introduce paralel în crăpătura spectrofotometrului SFD–2. Procentul maximal de transparenţă a luminii trebuie să alcătuiască 35 la grosimea peretelui de la 0,4 pînă la 0,5 mm; 30% – de la 0,5 la 0,6 mm; 27% – de la 0,6 la 0,7 mm; 25% – de la 0,7 la 0,8 mm; şi 20% – de la 0,8 la 0,9 mm. Limitele permise arată că pentru o protecţie deplină a luminii este necesar de a aranja fiolele în cutii de carton, mai bine de culoare neagră sau roşie.

30.2.7. Fabricarea tuburilor de sticlă pentru producerea fiolelor

Sticla poate fi prelucrată prin diferile metode: presare, laminare, turnare în forme, suflare etc. Ea se întinde în tuburi, aţe, se sudează şi se prelucrează mecanic. Procesul confecţionării tuburilor de sticlă, care se folosesc la fabricarea fiolelor, este alcătuit din două stadii:

a) pregătirea şarjei;

b) obţinerea amestecului şi formarea tuburilor de sticlă.

Ca materie primă pentru pregătirea şarjei servesc materialele principale – diferiţi oxizi ai metalelor şi substanţe auxiliare – de limpezire (sodă, natriu sulfit, kaliu carbonat etc.).

Componenţa şarjei la 100 kg de amestec de sticlă pentru marca NS–1, kg: nisip 73,0; lut 5,0; cretă 12,5; dolomită 1,6; sulfaţi 1,1; sodă 12,9; kaliu carbonat 2,9; acid boric 5,3; sare de bucătărie 1,0; silitră 1,3.

Şarja se pregăteşte în felul următor: ingredientele necesare se amestecă minuţios între ele, amestecul obţinut se cerne prin sită. Apoi masa se amestecă cu sticlă strivită (fărîmată) care se ia cca 30% şi se toarnă în baia cuptorului cu acţiune continuă pentru obţinerea amestecului de sticlă lichid. Fierbînd sticla, bunăoară, NS–1, se menţine regimul de căldură următor: temperatura zonei de lucru 1360 ± 10°C; temperatura masei de sticlă pe jgheab 1260 ± 10°C; temperatura bulbului 930 ± 10°C.

Din masa sticlei lichide se întind tuburi de sticlă. Metodele cele mai răspîndite de întindere a tuburilor sînt cele orizontale şi verticale.

Metoda orizontală de întindere a tuburilor de sticlă este răspîndită mai pe larg în industrie. În fig. 202 este prezentată schematic maşina pentru întinderea tuburilor de sticlă. Amestecul de sticlă (10, 13) din alimentatorul (9) cuptorului se scurge pe ajutajul (11) aranjat înclinat ce se roteşte sub un unghi de 10°C, fixat pe axul principal (8) care se roteşte cu ajutorul motorului electric (7). În ajutaj prin furţunul elastic (6) se suflă aer pentru întinderea tubului. Fîşia amestecului de sticlă (10, 13), curgînd pe ajutaj, formează aşanumitul bulb, care mai apoi se întinde în tub pe conveierul cu role (14). Cu scopul excluderii răcirii bruşte a tubului în zona de la cuptor pînă la maşina de ştoluit se instalează o carcasă de protecţie. Pe un sector mic înaintea maşinii de ştoluit tubul este suflat cu aer.

Maşina se aranjează la distanţa de 25–30 m de la cuptorul de topit. Ea reprezintă două perechi de role ale unui lanţ continuu, între care se rostogoleşte tubul de sticlă. Distanţa dintre rolele lanţului se regulează în depen-

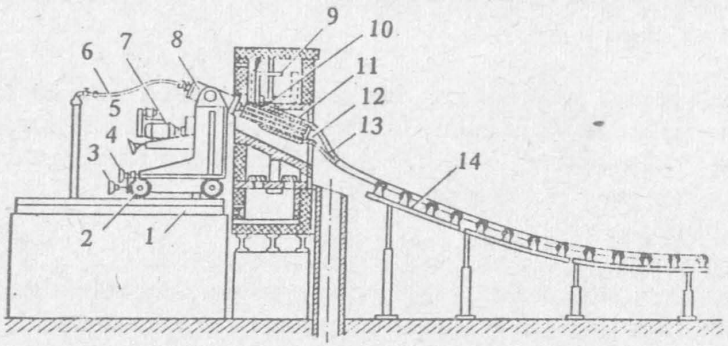


Fig. 202. Maşina pentru întinderea orizontală a tuburilor de sticlă: 1 — corp; 2 — roţi pentru mişcarea maşinii pe şine; 3, 4, 5 — reglatori; 6 — furtun elastic pentru suflarea aerului în interiorul tubului ce se întinde; 7 — motor electric pentru rotaţia axului; 8 — ax principal; 9 — alimentatorul cuptorului; 10, 13 — fîşii de amestec de sticlă, care curg din alimentatorul cuptorului pe ajutajul ceramic; 11 — ajutaj ceramic rotitor; 14 — rolele bandei rulante

denţă de diametrul tubului ce se întinde. În partea finală a maşinii de ştoluit se află mecanismul de tăiat. El poate fi în forma unui disc rotitor, care are mişcare de du-te-vino ori în forma unei pîrghii oscilante cu un carborund fixat la capăt. Cînd pîrghia se mişcă în jurul unui ax, carborundul în poziţia superioară se udă cu apă; în partea inferioară carborundul se atinge pe un sector îngust cu tubul fierbinte (150°C), ca rezultat apare un "atac termic" şi tubul se taie. Partea tăiată a tubului nimereşte pe un transportor special, apoi în receptor.

Grosimea pereţilor şi diametrul tubului se regulează prin schimbarea cantităţii amestecului de sticlă alimentată pe ajutaj, schimbînd mărimea presiunii aerului şi viteza de întindere. Prin metoda întinderii orizontale viteza medie de întindere este de 60–180 m/min., diametrul tubului fiind de 2–70 mm. Randamentul maşinii – 0,5–0,7 t tub de sticlă pe oră.

30.2.7.1. Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor

De obicei, fabricarea fiolelor se face prin două procedee – prin turnare sau prin tragere. Fiolele obţinute prin turnare au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereţilor mai puţin uniformă. Sînt mai rezistente şi de aceea fiolele şi recipientele mari se obţin prin turnare. Fiolele fabricate prin tragere au pereţi mai subţiri şi mai uniformi.

Tabelul 21

Caracteristica tuburilor de sticlă

Numărul grupei	Dimensiunile tuburilor, mm		Volumul nominal al fiolelor, ml
	diametrul exterior	grosimea pereţilor	
1	9 –10,5	0,4–0,6	1
2	10,5–12,0	0,4–0,6	2
3	13,5–15,0	0,4–0,7	5
4	15,0–17,0	0,5–0,7	10
5	19,0–21,0	0,5–0,8	20
6	21,0–23,0	0,6–0,8	25
7	25,0–27,0	0,6–0,8	50

Ca materie primă pentru fabricarea fiolelor servesc tuburi de sticlă de lungimea 1500 ± 50 mm. Tuburile trebuie să fie omogene (lipsite de bule de aer şi impurităţi), de formă circulară la tăietură (cerc, dar nu elips) şi diametru uniform pe toată lungimea.

Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor constă din patru operaţii: calibrarea, spălarea, uscarea şi ambalarea preliminară. Spălarea şi uscarea pot fi unificate în ansamblu.

30.2.7.2. Calibrarea tuburilor

Pentru fiolele unei serii este necesar de folosit tuburi de acelaşi diametru, cu grosimea pereţilor egală, pentru ca toate fiolele seriei date să fie cu acelaşi volum. Cu acest scop tuburile sînt calibrate, adică se sortează după diametrul exterior. De exactitatea calibrării tuburilor depind standardul fiolelor fabricate din el şi,o dată cu aceasta,mecanizarea şi automatizarea procesului înfiolării. Tuburile se calibrează în următoarele grupe (tab. 21).

Calibrarea tuburilor se face cu ajutorul maşinii construite de N.A.Filipin. Maşina este prezentată schematic în fig. 203.

Tuburile de sticlă (8) se rostogolesc pe ghidaj (1) pînă la limitator (6), de unde cu ajutorul dispozitivului de apucare (cleşte) (5) treptat avansează spre calibre (3). Dacă diametrul tubului este mai mare decît deschizătura calibrului, atunci la următoarea mişcare tubul va fi ridicat cu cleştele în sus la următorul calibru ş. a. m. d. Dispozitivele de apucare sînt fixate pe o placă generală (4), care cu ajutorul dispozitivului de acţionare (7) efectuează mişcarea "în formă de opt" în direcţia aranjării calibrelor, ce asigură trecerea tuburilor de sticlă

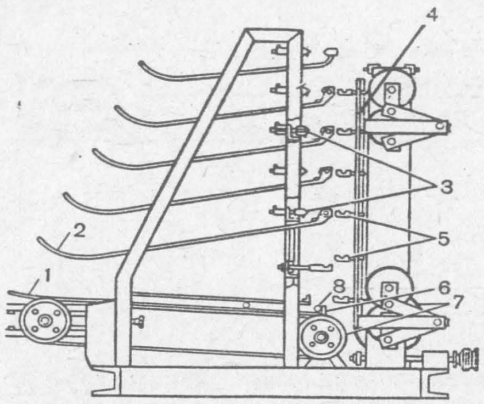


Fig. 203. Schema instalaţiei pentru calibrarea tuburilor după diametrul exterior. Lămurire în text

de pe un calibru pe altul. Tuburile, diametrul cărora corespunde dimensiunilor calibrului, pe ghidajul înclinat se rostogolesc în acumulator (2), de unde se îndreaptă spre spălare. Tuburile de sticlă se calibrează pe diametrul exterior cu exactitatea de 0,3–0,5 mm în două locuri (puncte) aflate la 700 mm unul de altul.

30.2.7.2. Spălarea tuburilor

Spălarea tuburilor de sticlă de impurităţi mecanice în mare măsură uşurează spălarea posterioară a fiolelor şi, deci, asigură puritatea soluţiilor înfiolate. Spălarea are loc prin metoda "camerei" sau cu ajutorul ultrasunetului.

Metoda "camerei" este cea mai răspîndită metodă de spălare a tuburilor de sticlă. Uzina de utilaj tehnologic din Mariupol livrează în serie o instalaţie de spălare şi uscare a tuburilor în cameră de tipul 129 (fig. 204).

Lucrul în instalaţie se efectuează în modul următor. 250–300 kg de tuburi de sticlă se încarcă în conteiner în poziţie verticală şi el se derulează în interiorul camerei cu ajutorul pneumocilindrului. Uşile camerei se etanşează şi se conectează sistemul dirijării automate a regimului spălării. Camera se umple cu apă sau soluţie de spălare. Lichidul se încălzeşte pînă la fierbere. După înmuiere se introduc vapori sau aer comprimat printr-un tub perforat (barbotor). Barbotarea măreşte eficacitatea spălării din contul creării torenţilor turbulenţi şi a efectelor cavitaţiei. Apoi lichidul din cameră se varsă, iar prin duş se toarnă apă demineralizată sub presiune. Cu ajutorul pneumocilindrului injectoarele duşului se schimbă în plan orizontal, asigurînd o clătire intensă şi uniformă pe tot cuprinsul camerei. Pentru uscare în interiorul camerei se suflă aer filtrat fierbinte.

În dependenţă de diametrul tuburilor şi gradul lor de impurificare, regimul de lucru se alege empiric. De exemplu, tuburile pentru fiolele mici se spală astfel: înmuierea cu apă potabilă la temperatura de 60°C timp de o oră, barbotarea – 40 min., spălarea sub duş cu apă demineralizată sub presiune timp de 30–60 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la temperatura de 60°C –

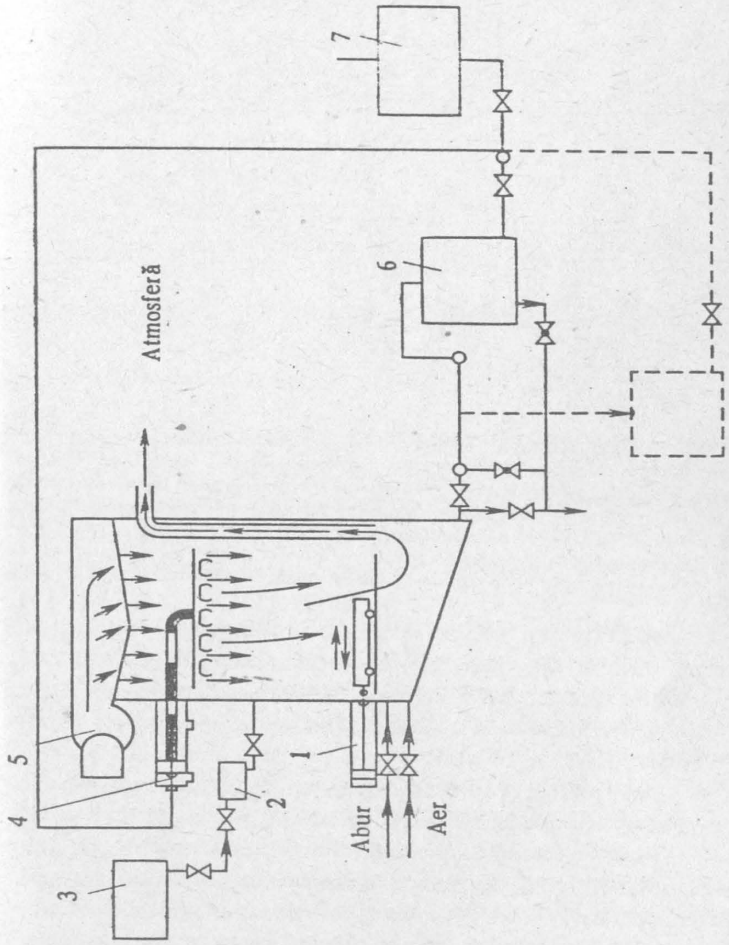


Fig. 204. Schema instalaţiei pentru spălarea şi uscarea tuburilor de sticlă: 1 – cilindru pneumatic de mişcare a căruciorului; 2 – vas de dozare; 3 – vas pentru apă cu soluţia de spălare; 4 – cilindru pneumatic de mişcare a instalaţiei de ploaie (duş); 5 – ventilator; 6 – colectorul apei utilizate la spălarea tuburilor; 7 – colectorul apei regenerate demineralizate

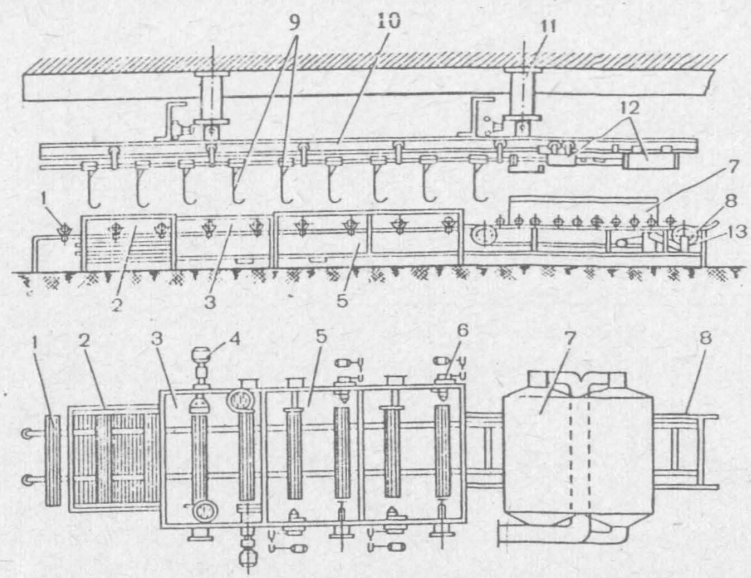


Fig. 205. Schema liniei de spălare a tuburilor pe parcurs: 1 — tejgheaua încărcării; 2 — baia pentru fierberea tuburilor; 3 — baie de spălare a tuburilor în torent turbulent; 4 — mecanismul de acţionare a elicei cu navă; 5 — baie de spălare în şuvoi a tuburilor; 6 — mecanismul de transportare a pulverizatorului de spălare în şuvoi; 7 — tunelul pentru uscarea tuburilor; 8 — tejgheaua descărcării; 9 — apucătorul cu cîrlige al tuburilor; 10 — sistemul de transportare a tuburilor "pas cu pas"; 11 — cilindri pneumatici ai sistemului de transport vertical; 12 — cilindri pneumatici ai sistemului de transport longitudinal; 13 — mecanismul de acţionare a bandei rulante a tunelului uscării tuburilor

15–30 min. Spălarea tuburilor pentru fiole mari: spălarea sub duş cu apă potabilă la temperatura de 40°C timp de 15 min., înmuierea cu apă demineralizată şi barbotarea cu vapori acuţi – 20 min., spălarea sub duş la presiunea 392266 N/m cu apă demineralizată la temperatura de 40°C – 15 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la 60°C – 15 min.

Linia în flux de spălare a tuburilor a asociaţiei de producere "Okteabri" din Sankt-Petersburg asigură spălarea automată în multe stadii (fig. 205). Tuburile se alimentează pe masa de încărcare în poziţie orizontală, cu ajutorul transportorului cu cîrlige de apucare se trece consecutiv de la o poziţie la alta. La începutul spălării tuburile se înmoiae în baia cu apă fierbinte. Apoi se transferă în baia spălării turbulente, care se creează cu nişte elice instalate la capetele tuburilor. Următoarea baie este rezervată pentru spălarea în şuvoi. Cu acest scop un dispozitiv special pune pulverizatorul în mişcare de serpentină

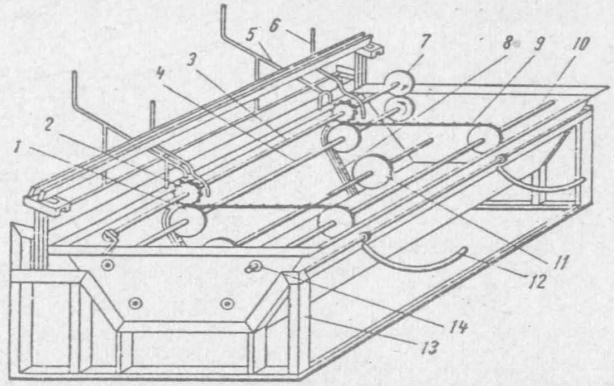


Fig. 206. Schema instalaţiei de spălare a tuburilor de sticlă cu ultrasunet. Lămurire în text

de la centru spre periferie. Şuvoiul de apă cu temperatura de 60–70°C şi presiunea 6 kg/cm^2 treptat efectuează spălarea uniformă din ambele părţi ale tuburilor. Tuburile se usucă într-un tunel cu aer filtrat, încălzit pînă la 75–80°C.

Metoda ultrasonoră. Una din instalaţiile propuse de I.E.Elipiner (fig. 206) reprezintă o baie orizontală, montată pe un suport (13) şi are următoarele ansamble: alimentator (5, 6), transportor cu lanţ (9), dispozitiv în formă de ploaie (14) şi acumulatorul tuburilor de sticlă spălate (12). Reglarea alimentării tuburilor pe roţile de lanţ (2) ale axului condus (3) se efectuează cu ajutorul ghidajelor superior (6) şi inferior (5) ale alimentatorului. Axul condus este unit cu axul conducător (4) cu două roţi dinţate (7). Roţile de lanţ alimentatoare pot fi schimbate şi se montează în dependenţă de diametrul tuburilor de sticlă. În pereţii colaterali ai băii sînt montaţi trei arbori imobili (10), pe care se rotesc liber cîte două role (11). Pe axul conducător sînt instalate două steluţe (1), cu ajutorul cărora se efectuează lucrul transportorului.

În fundul băii sînt montate patru convertoare cu magnitostricţie tip PMP–2,5. Colateral şi pe fundul băii sînt instalate ghidaje (8) pentru reglarea intervalului la mişcarea tuburilor de sticlă. În partea laterală a băii la ieşire este instalat un dispozitiv de ploaie (duş). În baie se menţine constant nivelul apei de 400 mm. Tuburile spălate se îndreaptă în acumulator (12), unde se leagă în fascicule (snopi).

Spălarea are loc în felul următor. După calibrare tuburile de sticlă se aranjează pe jgheabul inferior al alimentatorului, de unde se rostogolesc cîte

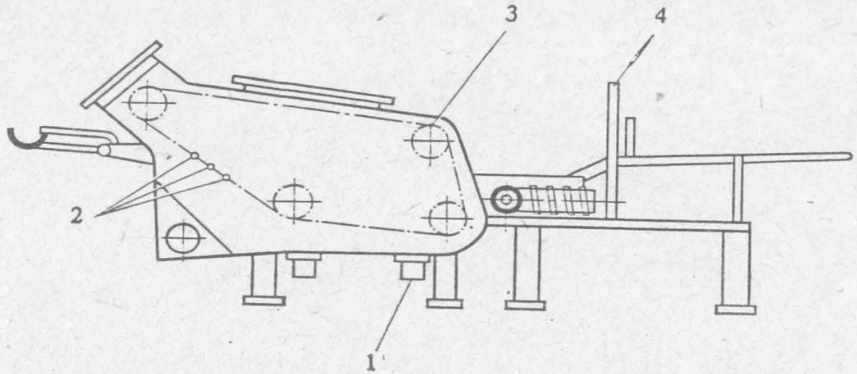


Fig. 207. Schema instalaţiei pentru spălarea tuburilor de sticlă cu ultrasunet prin contact direct. Lămurire în text

unul pe roţile dinţate, care le transmit transportorului, împingînd tuburile de sticlă prin fundul băii deasupra convertoarelor cu magnitostricţie, unde sînt acţionate de ultrasunet. La ieşirea din baie tubul se spală cu un duş fierbinte (60–70°C) de apă, preliminar filtrată prin filtru-presă.

Metoda spălării cu ultrasunet prin contact direct. A fost propusă de G.G.Stoliarova. Schema instalaţiei este prezentată în fig. 207.

Tuburile de sticlă se încarcă în acumulator (4), automat se îndreaptă din părţi, cîte unul se încarcă pe lanţul transportorului (3), cu ajutorul căruia se aduce în contact cu suprafaţa de lucru a convertoarelor cu magnitostricţie (1) tip PMS–6 M (frecvenţa 20 000 Hz, intensitatea 1,2 Vt/cm^2 timp de 7 sec.). Tubul de sticlă sonorizat se clăteşte cu un şuvoi de apă filtrată (2) sub presiunea 5–6 kgs/cm^2.

Metoda "camerei" de spălare se foloseşte la majoritatea uzinelor. Avantajul ei este: productivitatea sporită, posibilitatea automatizării procesului după parametrii necesari, simplitatea deservirii, uscarea în acelaşi aparat. Dezavantajul constă în cheltuieli mari de apă, însă principalul – eficacitatea mai mică de spălare a tuburilor de sticlă de impurităţi decît la spălarea lor ultrasonoră. După datele lui F.A.Konev şi A.S.Poliakova, viteza optimă a torentului de apă pentru a învinge forţele de adeziune care apar prin contactul particulelor cu suprafaţa sticlei, trebuie să fie cca 100 cm/s. Aşa viteză a torentului de apă la spălare prin metoda "camerei" nu poate fi atinsă: de obicei, ea nu depăşeşte 10 cm/s.

Eficacitatea acţiunii ultrasunetului a fost mărită simţitor prin contactul

direct al tuburilor de sticlă cu sursa ultrasonoră, iar nu prin intermediul stratului de lichid.

Spălînd tuburile prin metoda de contact direct, oscilaţiile ultrasonore apar direct în obiectele ce se curăţă şi curăţirea suprafeţei are loc atît din contul efectelor specifice, ce apar în lichid (impulsuri de presiune cînd se închid golurile cavitaţiei), cît şi din contul oscilaţiilor mecanice proprii ale tuburilor.

30.2.7.3. Uscarea şi ambalarea prealabilă

Pentru uscarea tuburilor de sticlă spălate cu ultrasunet se cer uscătorii de aer suplimentare, în care tuburile se încarcă legate în snopi. După uscare fiecare snop de tuburi se acoperă la capete cu hîrtie şi se leagă. Astfel fasciculele de tuburi se păstrează pînă la fabricarea fiolelor.

30.2.8. Fabricarea fiolelor

Fiolele de toate mărimile cu şi fără gîtuitură se fabrică cu semiautomate carusel tip "Ambeg" şi "Matver". Semiautomatul "Ambeg" produce cca 1100 fiole pe oră de volumul 1–2 ml, pînă la 1000 fiole de volumul 10 ml şi pînă la 700 fiole de volumul 20 ml. Semiautomatul lucrează după următoarea schemă principală (fig. 208).

În patronul superior (6) se introduce tubul de sticlă care în poziţia I se lasă în jos pînă la limitatorul lungimii (4). Patronul inferior (3), sprijinindu-se pe tijă şi rolă (2), se mişcă pe şablon (1). În poziţia II patronul inferior apucă capătul tubului de sticlă, care rotindu-se în jurul axului său, se încălzeşte în flacăra arzătorului (5) pînă la răzmuiere. În poziţia III arzătorul (5) se stinge, patronul se lasă în jos şi întinde tubul, formînd capilarul. În poziţia IV se aprinde arzătorul (8), care formează o flacără acută, ce taie capilarul, sudînd totodată fundul fiolei următoare (poziţia V). Pentru aceasta patronul (3) se deschide şi fiola cade din automat (poziţia VI) pe rigolă (9). Mai departe şablonul care ridică patronul (3) din nou se reîntoarce în poziţia I şi ciclul se repetă.

În prezent industria produce fiole binare. De aceea schema din fig. 208 este puţin modernizată. Bunăoară şablonul (1) în poziţia III este cu mult mai înclinat în jos, astfel că lungimea capilarului va fi de două ori mai lungă. În

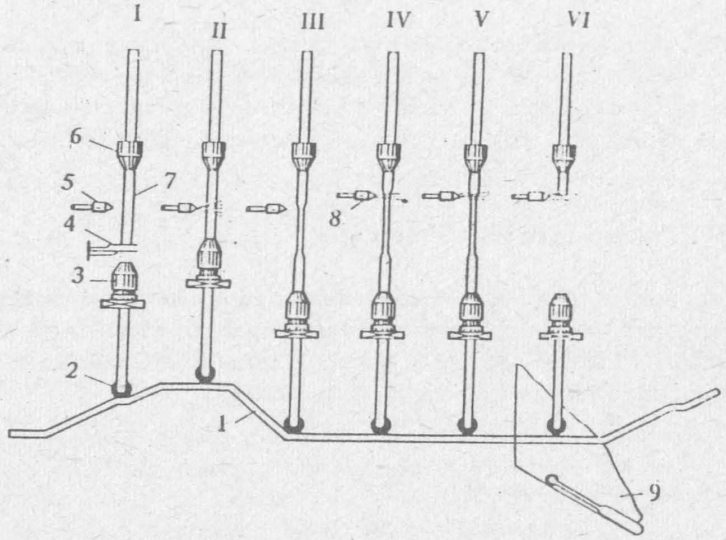


Fig. 208. Schema automatului rotativ pentru fabricarea fiolelor: 1 — şablon; 2 — rolă; 3 — patron inferior; 4 — limitatorul lungimii; 5, 8 — arzătoare; 6 — patron superior; 7 — tub de sticlă; 9 — rigolă înclinată

afară de aceasta, arzătorul (8) în poziţia IV este fixat puţin mai sus, astfel se obţine fiola a doua.

În cazul cînd fiolele trebuie să fie înzestrate cu o gîtuitură între corpul fiolei şi al capilarului, în locul dat se fixează un arzător suplimentar pentru încălzirea fiolei şi un disc rotitor, care, venind în contact cu tubul de sticlă ce se roteşte în jurul axului, treptat apasă tubul răzmuiat, formînd astfel strangularea.

30.2.8.1. Recoacerea fiolelor

În procesul fabricării fiolele sînt supuse la variaţii însemnate de temperatură. Astfel, pereţii capilarelor şi fundul fiolei la confecţionare se încălzesc în semiautomate pînă la 800°C, iar pereţii – la 250°C. Fiola gata, ieşind din patronul maşinii, nimereşte brusc în spaţiul răcirii, straturile suprafeţei lor tind a se micşora în volum şi în acelaşi timp straturile interioare se opun acestui proces, deoarece încă nu s-au răcit. Ca rezultat în straturile superficiale ale

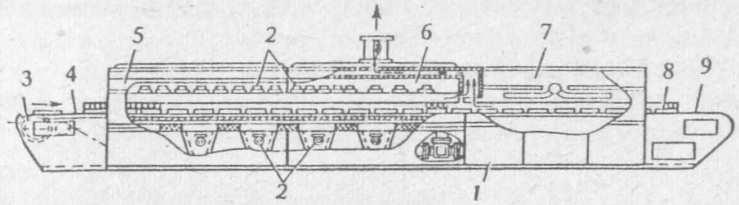


Fig. 209. Recoacerea fiolelor: 1 — corpul cuptorului; 2 — termocuplu; 3 — banda rulantă; 4 — masa de încărcare; 5 — cameră de încălzire; 6 — cameră de menţinere a temperaturii; 7 — cameră de răcire; 8 — casetă cu fiole; 9 — masă de descărcare

fiolelor apar forţe de întindere. Dacă aceste forţe vor depăşi limita tăriei mecanice a pereţilor fiolei, atunci ultimele se distrug. Pentru a înlătura tensiunile remanente apărute în sticlă fiolele sînt supuse recoacerii.

Recoacerea fiolelor este alcătuită din trei stadii: încălzirea pînă la temperatura, apropiată de cea de topire a sticlei, bunăoară pentru sticla de marca NS–1 560–580°C; menţinerea fiolelor la temperatura dată timp de 7–10 min. şi răcirea treptată timp de 30 min. pînă la 100°C; apoi pînă la temperatura camerei. Recoacerea se face în cuptoare de tip tunel prezentate în fig. 209.

Lungimea totală a cuptorului este de 13 m. Productivitatea pînă la 25 000 fiole pe oră, volumul 5–10 ml. Termocuplul este instalat în cuptor, menţinînd în partea de mijloc temperatura de 500–700°C. În interiorul cuptorului se mişcă un conveier (3) pe care se instalează lăzi de metal cu fiole. Conveierul se pune în mişcare cu un motor electric.

Cuptoarele pot fi încălzite şi cu gaz. Lungimea cuptorului e de 6 m. Fiolele se încarcă în lăzi metalice, care se mişcă cu conveierul, montat în interiorul cuptorului, cu viteza 0,2 m/min. Incălzirea fiolelor pînă la 550–620°C se face cu ajutorul a două grupe de serpentine de încălzire de 3,5 mm, instalate pe ambele părţi ale lanţului metalic în partea inferioară.

30.2.8.2. Flacoane multidoze

Sînt flacoane de sticlă mici în formă de butelie, astupate cu dop de cauciuc aplicat strîns cu ajutorul unui inel de aluminiu şi acoperite cu o capsulă de protecţie, tot din aluminiu. Pentru prelevare acul de seringă se introduce prin dopul de cauciuc. Sînt destinate, de obicei, medicamentelor în stare solidă sub formă pulverulentă sau masă spongioasă (la produse liofilizate). Vehiculul (apa

sau serul fiziologic) este introdus cu seringa în flacon prin dopul de cauciuc. Au capacitatea de 5–20 ml şi servesc mai ales pentru antibiotice. Astfel de recipiente pot fi folosite şi pentru condiţionarea preparatelor multidoze sub formă de soluţii. Fabricarea se efectuează prin turnare. De aceea au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereţilor mai puţin uniformă.

30.2.8.3. Flacoane pentru volume mari

Sînt flacoane de sticlă de capacitate mai mare, 250–500 ml, astupate cu dopuri de cauciuc, peste care se aplică garnituri de aluminiu. Servesc pentru sînge conservat, substituenţi ai sîngelui şi pentru soluţii perfuzabile. Astfel de flacoane se folosesc ca recipiente monodoze pentru volume mari.

În farmacopei se menţionează că recipientele în care se introduc medicamentele injectabile trebuie să fie incolore, pentru a se putea examina conţinutul.

Recipientele şi dopurile folosite la preparatele injectabile trebuie să îndeplinească condiţiile prevăzute de normele tehnice în vigoare.

Dopuri de cauciuc. Sînt utilizate pentru închiderea flacoanelor cu mai multe doze. Dopurile se fabrică din cauciuc natural sau un polimer sintetic asemănător. Conţin însă şi alte ingrediente: sulf pentru vulcanizare, oxid de zinc, agenţi de umplutură, antioxidanţi, lubrifianţi. Dopurile trebuie să fie elastice pentru a se adapta la gîtul flaconului, a asigura o închidere ermetică şi pentru a închide orificiul făcut la prelevare de către acul de seringă. Dopurile trebuie să aibă rezistenţă mecanică şi să nu cedeze fragmente. De asemenea, nu trebuie să cedeze componente solubile în apă în timpul sterilizării prin autoclavare.

Materiale plastice. Se folosesc pentru confecţionarea unor flacoane sau pungi pentru perfuzii. Au avantajul că sînt uşoare, nu se sparg şi cînd au aditivi puţini prezintă o toxicitate scăzută şi o reactivitate chimică slabă.

Polimerii termoplastici nu sînt afectaţi de temperaturile aplicate pentru sterilizare şi au permeabilitatea ridicată pentru vaporii de apă şi pentru gaze. Unele materiale cum ar fi polistirenul permit obţinerea de recipiente flexibile.

Astfel de materiale se folosesc şi la fabricarea seringilor unidoze pentru că rămîn în contact cu soluţia injectabilă un timp limitat. Aceste seringi sînt foarte ieftine şi se folosesc o singură dată. Uneori medicamentele injectabile sînt condiţionate chiar în seringi gata de folosit, seringi care îndeplinesc şi rolul de fiole.

Fabricarea fiolelor de masă plastică se face prin extruzie – masa termoplastică se toarnă sub presiunea aerului în matriţe speciale – se extrudează în forme corespunzătoare. Automatele cu care se face extruzia se numesc extrudere şi se produc în Germania.

30.2.9. Pregătirea fiolelor pentru umplere

Procesul umplerii fiolelor cu medicamente – înfiolarea – constă din următoarele operaţii ce au loc consecutiv: deschiderea fiolelor prin tăierea capilarelor, completarea fiolelor în casetă, spălarea şi uscarea fiolelor, umperea, sudarea, sterilizarea, rebutarea, etichetarea, ambalarea şi analiza definitivă.

Deschiderea fiolelor. Procesul deschiderii fiolelor este alcătuit din două operaţii: însemnarea locului de tăiere pe suprafaţa capilarului cu ajutorul unui disc abraziv de carborund (SiC).

Schema unui semiautomat pentru deschiderea fiolelor este prezentată în fig. 210.

Actualmente se cunosc diferite construcţii de semiautomate de acest tip, care se deosebesc unul de altul prin principiul alimentării fiolelor la discul de tăiere şi culegere a fiolelor. Exactitatea lungimii fiolei după tăierea capilarului are mare însemnătate mai tîrziu la sudarea fiolelor.

Completarea fiolelor în casete. Fiolele deschise se completează în casete, confecţionate din aliaje de aluminiu. Casetele reprezintă nişte discuri cu perforaţii pentru fiole. Numărul perforaţiilor în casete pentru fiole de volumul 5, 10, 20 ml variază între 300 şi 500, pentru fiole de volumul 1–2 ml este de 1000 orificii. Completarea fiolelor în casete se efectuează cu semiautomate de construcţia lui Rezepin (fig. 211). Maşina se pune în mişcare de un electromotor.

Pe sanie (3) este fixat un buncăr (5), care se mişcă pe ghidajul axului. În buncăr se încarcă fiolele după tăierea capilarelor. Cremaliera (6) reprezintă o plancă cu locuri speciale pentru fiole, care se roteşte liber în două axe. Fiolele din buncăr (5) completează locurile cremalierei (6). Cînd cremaliera se întoarce în jos, fiolele iau poziţie verticală şi cu capilarele îndreptate în jos nimeresc în cuiburile ghidajului plăncii (1), mai apoi în perforaţiile casetei (7). Totodată se umple tot rîndul casetei. Sania cu caseta fixată pe ea se mişcă cu un rînd. Locurile cremalierei din nou se completează cu fiole şi ciclul se repetă. După ce caseta se completează cu fiole, maşina se opreşte automat cu ajutorul unui întrerupător instalat în carcasa maşinii. Productivitatea maşinilor este de cca 20 000 fiole pe oră.

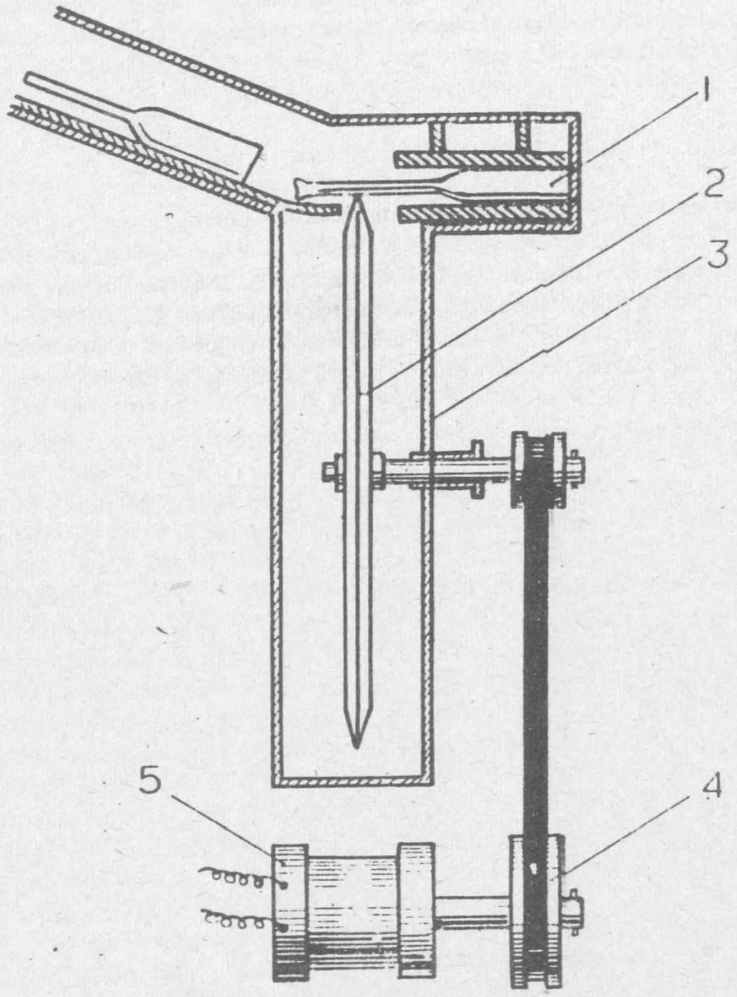


Fig. 210. Semiautomat pentru tăierea capilarelor fiolelor: 1 — fiole rotitoare; 2 — discul pentru tăiat; 3 — manta de protecţie; 4 — transmisie prin curea; 5 — motor electric

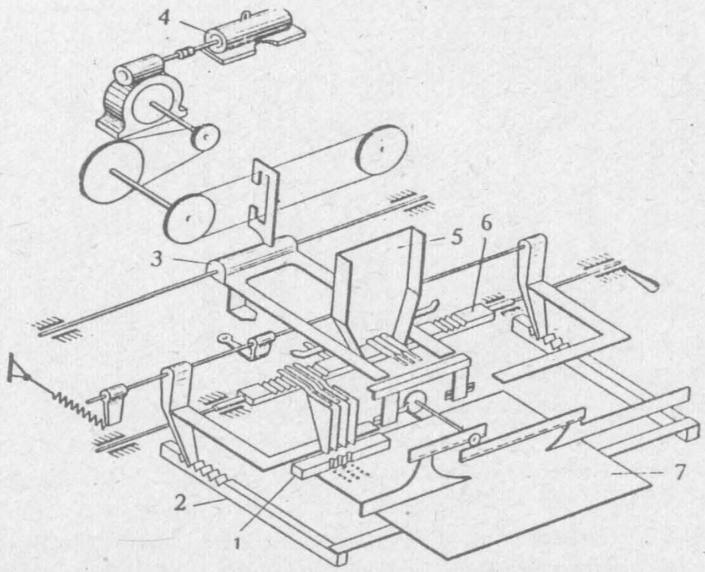


Fig. 211. Schema maşinii pentru distribuirea fiolelor în casete. Lămurire în text

Spălarea fiolelor. Spălarea şi uscarea fiolelor este una din cele mai responsabile operaţii la fabricarea soluţiilor injectabile. Ea constă din spălarea exterioară şi interioară. Pentru spălarea exterioară casetele cu fiole se aranjează în baia maşinii de spălat (fig. 212) şi se spală cu un duş (50–60°C) de apă caldă.

Spălarea are loc în felul următor. Caseta cu fiole (3) se introduce în vasul de lucru şi se închide capacul (5). În timpul acesta se conectează aparatul în lucru. Caseta începe a se roti, iar din instalaţia de spălare cu duş (4) curge apa demineralizată caldă (60–70°C) care spală fiolele. Cînd timpul de spălare s-a epuizat, cu ajutorul sistemei de spălare apa folosită se scurge în vasul interspaţial, de unde poate reveni din nou la spălare după filtrarea corespunzătoare.

În ceea ce priveşte spălarea interioară a fiolelor, în prezent cunoaştem un şir de metode, unele dintre care vor fi descrise mai jos.

Spălarea cu seringa. Pentru spălarea fiolelor cu seringa, metodă folosită pe larg în ţările străine, în fiolele îmbrăcate pe acul seringei se alimentează pe rînd lichidul de spălat şi aer comprimat prin acul introdus prin capilar în in-

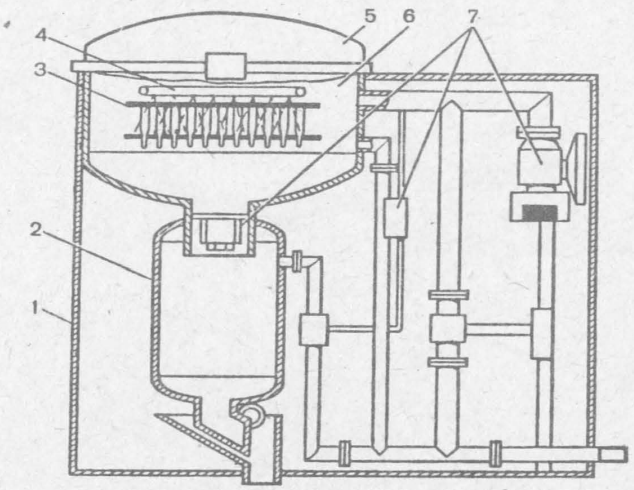


Fig. 212. **Spălarea exterioară a fiolelor: 1 — corp; 2 — vas interspaţial; 3 — casetă cu fiole; 4 — instalaţie de spălare cu duş; 5 — capac; 6 — vas de lucru; 7 — sistem de supape**

teriorul fiolelor. Dezavantajul metodei este cerinţa rigidă faţă de forma şi dimensiunile geometrice ale fiolelor, gradul destul de avansat al utilajului construit, de asemenea micşorarea eficacităţii de spălare a şuvoiului de apă la spălare, care depinde de măsura umplerii fiolelor, cu atît mai mult că numai fundul fiolelor se spală sub presiune, iar sectoarele mai însemnate (pereţii) se spală numai cu un torent scurgător.

Micşorarea eficacităţii are loc şi din acea cauză, că acul introdus în capilar micşorează simţitor secţiunea lui, diminuează condiţiile circulării lichidului. Această metodă la noi nu-i răspîndită.

Mai des spălarea interioară a fiolelor se poate efectua prin următoarele metode: prin vid, cu ultrasunet, termic.

Spălarea prin vid include metoda spălării simple prin vid, turbovid, prin condensarea vaporilor şi vîrtej.

Metoda *spălării prin vid* se bazează pe umplerea fiolelor cu apă prin crearea unei diferenţe de presiune în interiorul şi exteriorul fiolei, urmată de înlăturarea ei cu ajutorul vidului. Pentru efectuarea spălării fiolele se cufundă cu capilarele în jos în apă şi se creează vid, care mai apoi se stinge prin alimentarea aparatului cu aer filtrat. Sub acţiunea decăderii de presiuni apa nimereşte în interiorul fiolei, spală suprafaţa ei internă şi se înlătură o dată cu

impurităţile cînd în fiolă se creează din nou vid. Această metodă, din cauza eficacităţii mici, se foloseşte în combinare cu alte metode.

Metoda *turbovidului* se deosebeşte de cea descrisă mai sus prin spălarea mai eficace din contul stingerii spontane a vidului şi a vacuumării treptate. Procesul are loc într-un aparat prin turbovid cu dirijarea automată a tuturor operaţiunilor după parametrii necesari. Ciclul lucrului se începe prin instalarea în interiorul aparatului a unei casete cu fiole (cu capilarele în jos). Capacul se închide şi în aparat se creează vid de 46,6 kN/m^2. Capacitatea de lucru a aparatului se umple cu apă caldă demineralizată cu temperatura de 60°C pînă la un nivel dat, astfel încît capilarele să fie cufundate în apă. Rarefierea creşte pînă la 73,9 kN/m^2, în interiorul fiolei de asemenea se creează vid. Mai apoi se deschide prompt o supapă electromagnetică de diametru mare şi în aparat momentan nimereşte aer steril, filtrat. Aceasta creează o decădere bruscă a presiunii şi apa nimereşte în interiorul fiolelor sub formă de flux turbulent. Impurităţile se separă de la suprafaţă şi trec în stare suspendată. Supapa de aer se închide, aparatul se uneşte cu linia de vid, se creează o rarefiere de 79983,2–86659,3 N/m^2 şi apa cu impurităţile suspendate se înlătură din capacitatea de lucru a aparatului. O mare însemnătate are înlăturarea urgentă a apei impurificate, ca impurităţile să nu dovedească să se reţină pe pereţii fiolelor. Vidul se aduce din nou la 46662,7 N/m^2, în capacitatea de lucru a aparatului se toarnă apă pură şi ciclul spălării se repetă de 4–8 ori (în dependenţă de gradul de impurificare a fiolelor). După o astfel de prelucrare fiolele se spală 1–2 ori cu apă distilată.

Spălarea prin condensarea vaporilor. Una din variantele metodei spălării fiolelor în vid este cea propusă de F.A.Konev prin condensarea vaporilor.

Această metodă şi-a găsit întrebuinţare industrială în aparatele AP–30 şi în linia automată AP–25. Principiul de spălare prin această metodă este aproape de cel prin vid, însă rarefierea aici se creează prin condensarea vaporilor într-un condensator prin amestecare (fig. 213). Stingerea vidului se face nu prin alimentarea cu aer în interiorul aparatului, ci cu vapori sub presiune. Apa este înlăturată din fiole cu viteză mare, momentan, deoarece în afară de vid, la aceasta acţionează şi fierberea apei cu temperatura de 80–90°C, care se află în interiorul fiolelor în condiţii de vid. Fierberea duce la o vaporizare intensă şi la creşterea presiunii în interiorul fiolei.

Spălarea în acest aparat se efectuează automat după un program dat.

Caseta cu fiole cu capilarele în jos (7) se introduce în camera de lucru (2), capacul (6) se închide, şi în aparat după înlăturarea aerului sub presiune se suflă vapori prin condensator (12) timp de 6 sec. Are loc substituirea aerului

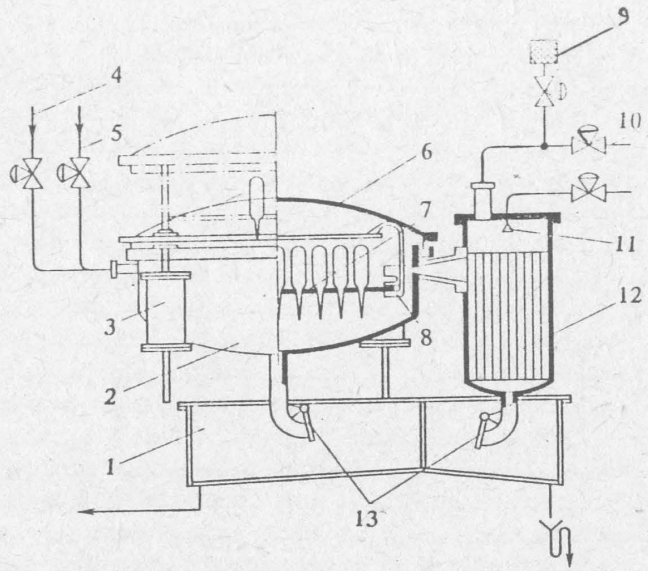


Fig. 213. Aspectul exterior în secţiune (vedere direct exterioară) al aparatului pentru spălarea fiolelor prin condensarea vaporilor: 1 — colector intermediar; 2 — capacitatea aparatului; 3 — cilindru pneumatic al închiderii şi deschiderii capacului; 4 — conducta apei demineralizate; 5 — conducta apei purificate; 6 — capac; 7 — caseta cu fiole; 8 — cuzinetul casetei; 9 — filtru de aer; 10 — conducta de vapori; 11 — duş de apă rece; 12 — condensator; 13 — supape de evacuare

din aparat şi încălzirea pereţilor lui. Prin duş (11) se toarnă apă rece cu temperatura 8–10°C sub presiunea de 147,09 kN/m^2. În urma contactului vaporilor cu picăturile de apă rece din duş,în condensator şi capacitatea de lucru se creează vid. Pentru înlăturarea aerului din fiole rarefierea se repetă. Capacitatea de lucru se umple cu apă demineralizată de temperatura 80–90°C prin conductă (4) pînă la nivelul cerut, care asigură cufundarea deplină a capilarelor în apă. Prin condensator se aduc în aparat vapori timp de 4 sec., mai apoi în duş – apă rece. Vidul care se creează astfel se stinge nu cu aer, ci cu vapori sub presiune. Sub acţiunea şocului hidraulic, legat de decăderea spontană a presiunii, apa în formă de torent turbulent se îndreaptă în interiorul fiolelor. Temperatura iniţială a apei este ridicată,încît sub acţiunea vidului ea începe să fiarbă. Pentru înlăturarea apei din fiole în vasul de condensare se toarnă apa rece, în capacitate se formează vid, astfel are loc fierberea rapidă a apei de spălare din interiorul fiolelor şi înlăturarea ei imediată.

Alternînd procesul alimentării cu vapori şi apă rece, se execută spălarea multiplă a fiolelor mai întîi cu apă demineralizată, apoi cu cea distilată. De obicei în una şi aceeaşi porţie de apă de spălat se efectuează de la 4 la 9 şocuri hidraulice. Din capacitatea de lucru apa şi impurităţile se înlătură prin supapă (13) prin alimentarea cu vapori sub presiune. După aceasta se înlătură apa din fiole prin crearea vidului. În capacitatea de lucru se toarnă o nouă porţie de apă curată (80–90°C) şi ciclurile se repetă pînă la epurarea deplină. În ultimele 1–2 cicluri se face clătirea cu apă distilată. După aceste cicluri în aparat se creează vid fără alimentarea cu apă a capacităţii de lucru. În acest timp din fiole se înlătură definitiv apa, are loc uscarea şi sterilizarea fiolelor. Randamentul acestei metode – 27 000 fiole pe oră cu capacitatea de 1–2 ml.

Spălarea prin vibrare. Majoritatea impurităţilor mecanice, alipite de suprafaţa interioară a fiolelor o alcătuiesc particulele de sticlă. F.A.Konev et al. pentru înlăturarea lor din soluţii au folosit principiul precipitării particulelor suspendate în lichid, conform legii lui Stokes, şi au elaborat metoda înlăturării impurităţilor din fiole, care constă în următoarele. Fiolele cu apă se aranjează pe un suport cu capilarele în jos, fixat rigid pe un vibrator, capilarele fiolelor fiind astfel cufundate în lichid. Apoi fiolele se pun în vibraţie. Ca rezultat părticelele suspendate în soluţie se precipită în spaţiul capilarelor şi părăsesc fiolele. În timpul vibrării fiolelor la interfaţa capilarului şi a lichidului apare o "barieră de valuri" care împiedică intrarea impurităţilor din lichid în fiole. Nivelul lichidului în fiole este permanent constant. Se folosesc vibratoare cu frecvenţa de 50–100 Hz şi amplitudinea de 1 cm.

Unirea vibraţiilor fiolelor cu momentul înlăturării din ele a apei prin spălarea în aparatele cu vid permite micşorarea de două ori a numărului ciclurilor. Faptul că prin vibrarea fiolelor volumul lichidului în ele rămîne constant permite cedarea impurităţilor de sticlă direct din soluţiile substanţelor medicamentoase în timpul umplerii cu vid a fiolelor. Cercetările au arătat că părticelele de sticlă de mărimea 30–100 μm au fost înlăturate practic în circa 98% cazuri prin vibrarea soluţiilor în fiole de 5 ml timp de 3 min.

Metoda termică. A fost propusă de V.Tihomirova şi F.Konev în 1970. Fiolele după o spălare dublă prin vid se umplu cu apă distilată şi se supun unei acţiuni termice (4–5 min.) la temperatura 300–450°C. Astfel,încălzindu-se în fiole,apa se transformă în vapori. Torentul de căldură, care se transmite de la pereţii fiolelor lichidului, dă naştere curenţilor convectivi, mişcarea lichidului sporeşte şi devine intensă la fierbere. Părticelele mecanice se desprind de la pereţi şi împreună cu lichidul se înlătură din fiole din contul presiunii mari a vaporilor aflaţi deasupra lichidului. Viteza înlăturării apei din fiole depinde, în

principiu, de doi factori – de temperatura inițială a apei și de temperatura în spațiul încălzirii. Cînd temperatura inițială a apei este de 60–80°C, iar în zona încălzirii – 300–400°C, viteza la o unică spălare nu depășește 5 min.

Metoda ultrasonoră. Spălarea fiolelor prin metoda ultrasonoră se bazează pe fenomenul cavitației acustice în lichide. Cavitația acustică, adică formarea și distrugerea în lichid a golurilor pulsatoare, apare sub acțiunea presiunilor cu sarcini alternative, create de emițătorii ultrasonori. În cîmpul ultrasonor are loc distrugerea fiolelor ce au microfisuri și defecte interne, factor ce permite în primele stadii ale procesului tehnologic de rebutat fiolele. În afară de aceasta, în baia ultrasonoră se curăță în ansamblu atît suprafața internă a fiolelor, cît și cea externă. Ultrasunetul are și acțiune bactericidă în plus.

Numărul golurilor cavitației în unitate de volum al lichidului și intensitatea undelor de șoc, ce apar la închiderea golurilor, determină activitatea erozivă a cavitației.

De obicei, toate aparatele destinate pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor sînt înzestrate cu magnitostrictoare sau emițători piezoceramici livrați în serie și generatori de frecvență ultrasonoră. Prelucrarea preliminară a fiolelor cu ultrasunet de obicei se combină cu spălarea posterioară turbulentă în vid sau cu seringa la același aparat sau la un altul.

Aparatele se deosebesc unul de altul prin amplasarea emițătorilor față de casetele cu fiole, numărul emițătorilor și construcția lor, metodele de orientare a casetelor față de emițători. În afară de aceasta, construcția aparatelor poate prevedea diferite metode de mărire a activității erozive: schimbarea presiunii statice, temperaturii și a gazelor conținute în lichide.

Această metodă a fost propusă de G.G.Stoliarova, F.A.Konev et al. în 1972. Fiolele în casete sînt umplute prin vid cu apă distilată și se instalează cu capilarele în jos deasupra convertorului magnetostrictiv, montat în fundul semiautomatului de spălare în vid. Distanța capilarelor, cufundate în apă, este de 10 mm de la emițători. Parametrii optimi: temperatura apei 40–60°C, umplerea fiolelor – 2/3 din volum, sonorizare dublă (20 și 10 sec.). Calitatea și viteza spălării se măresc, dacă semiautomatul este înzestrat cu un dispozitiv pneumatic de ridicare a casetelor cu fiole. În cazul dat înlăturarea apei din fiole are loc în timp ce fiolele sînt sonorizate cu magnetostrictoare și are loc ridicarea casetelor cu fiole deasupra apei. În fig. 214 este prezentat aparatul pentru spălarea fiolelor cu ultrasunet.

Actualmente cunoaștem un șir de aparate de diferite construcții folosite pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor. În dispozitivul prezentat în fig. 214 convertorul este montat în capacul aparatului deasupra casetei cu fiole, iar pentru

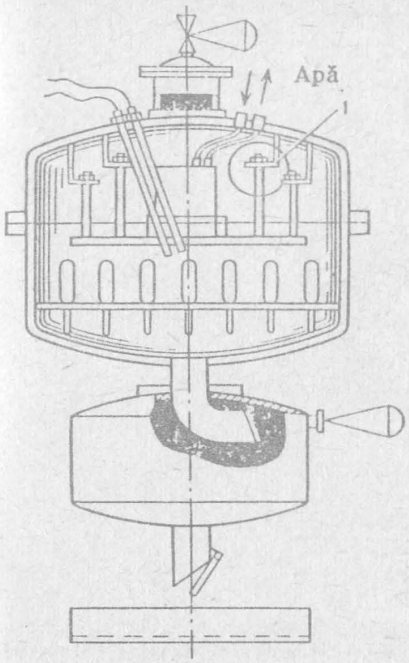


Fig. 214. Schema aparatului pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor: 1 – nodul fixării magnitostrictorului

o sonorizare mai uniformă membrana convertorului este legată cu suprafața casetei.

Pentru intensificarea spălării cu ultrasunet se folosește și vibrația. În fig. 215 este reprezentat aparatul pentru spălarea fiolelor prin metoda vibroultrasonoră.

În multe țări sînt răspîndite pe larg mașinile de spălat cu ultrasunet ale firmei "Strunck" (Germania). Principiul de lucru al lor constă în combinarea spălării cu seringa sub presiune și prelucrarea ultrasonoră.

Mașinile RUR DO3/05; RUR DO4/07; RUR D12 sînt destinate pentru spălarea fiolelor și flacoanelor de diferite volume. Puterea generatorului ultrasonor 0,3 kVt, productivitatea 3 500–15 000 fiole/h.

RUR HO1, după spălarea ultrasonoră, efectuează siliconizarea fiolelor și a flacoanelor.

În toate construcțiile firmei "Strunck" fiolele, trecînd prin baia ultrasonoră, sînt îndreptate către emițător cu suprafața laterală.

Firma "Corning" (S.U.A.) livrează o linie de tipul APM 15M/180 care include un dispozitiv pentru curățirea ultrasonoră a fiolelor de asemenea prin combinare cu prelucrarea cu ace de seringă individual. Volumul fiolelor este de 1–5 ml, productivitatea liniei – 10 800 fiole/h.

Ciclul spălării este alcătuit din cinci spălături aparte cu apă demineralizată sau distilată cu temperatura de 80–85°C, trei din care au loc în baia ultrasonoră.

În timpul spălării fiolele se află pe acele unei tobe rotitoare. Fiolele goale se sterilizează, după răcire ele se umplu cu o soluție sterilă, în procesul umplerii e posibilă folosirea gazului inert.

Linia este alcătuită din mașina pentru confecționarea fiolelor și partu mașini pentru prelucrarea fiolelor pînă la ambalare.

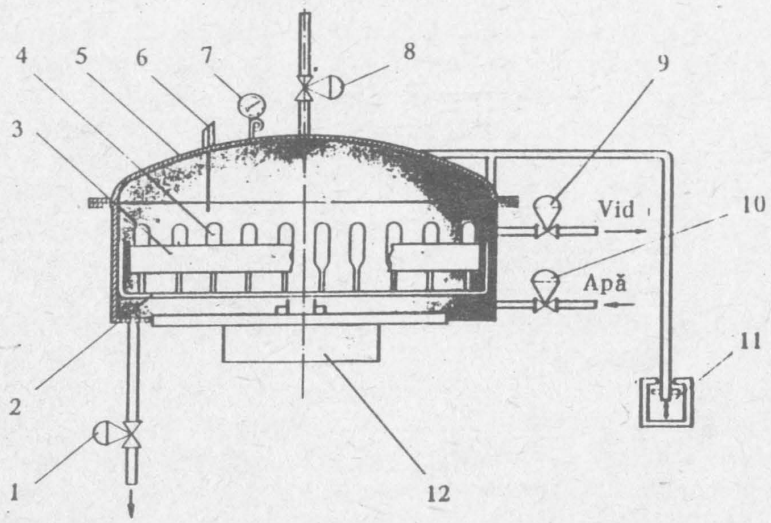


Fig. 215. Schema aparatului pentru spălarea fiolelor prin vibroultrasunet: 1, 8, 9, 10 — supape; 2 — subcasetă; 3 — casetă; 4 — fiole; 5 — capacul aparatului; 6 — captor de nivel al apei; 7 — captor de vid; 11 — mecanism de executare; 12 — magnitostrictor

Firma japoneză "Tatibana" livrează maşini din seria SAN–1, care combină acţiunea ultrasonoră cu spălarea printr-un jet de apă sub presiune a seringii. Maşinile sînt destinate pentru curăţirea fiolelor de 1–20 ml (45 000–9 000 bucăţi/h); flacoanelor 2,0–100 ml (14 000–2 300 bucăţi/h); conteinerelor pentru picături oftalmice (14 000–6 500 bucăţi/h). În aceste maşini este folosit sistemul de rotaţie, prin care casetele cu fiole şi completul de ace pentru injectare efectuează o rotaţie deplină (fig. 216). În poziţia de sus are loc prelucrarea cu un jet de apă sub presiune (zona I), în cea de jos — prelucrarea cu ajutorul convertorului ultrasonor (zona II), elaborat de firmă.

Pentru prevenirea interferenţei undelor ultrasonore în procesul de lucru este posibilă amplasarea convertorului în poziţie verticală. După prelucrarea ultrasonoră se prevede spălarea cu apă deionizată sub presiune, apoi cu cea distilată cu curent de aer steril. Tot procesul spălării fiolelor, cu excepţia încărcării casetelor, este automat.

Astfel procesul spălării fiolelor prin orişice metodă este alcătuit din două stadii principale: separarea particulelor de pe suprafaţa interioară şi trecerea lor în stare suspendată şi înlăturarea particulelor împreună cu lichidul de spălat prin evacuarea lui din fiole.

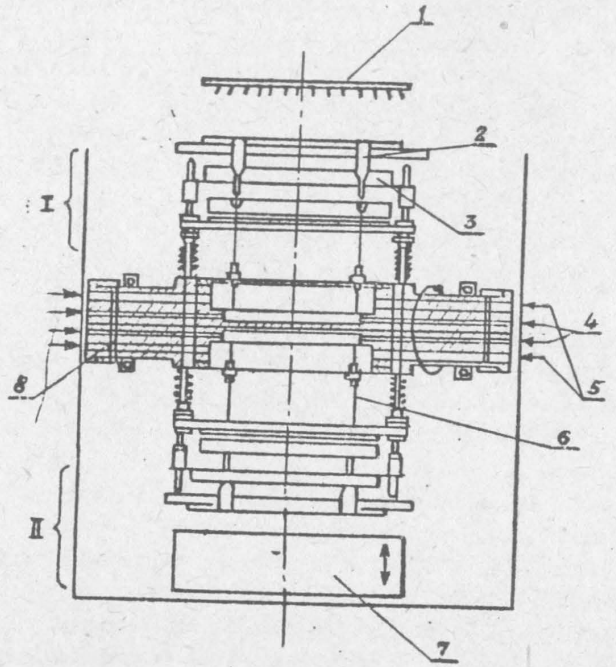


Fig. 216. Schema aparatului pentru spălat fiole de tipul SAN—1: 1 — spălare cu şuvite de apă; 2 — fiole; 3 — casetă; 4 — aer comprimat; 5 — apă purificată; 6 — ace pentru injectare; 7 — emiţător ultrasonor; 8 — tobă rotitoare

Metodele spălării fiolelor cu seringa şi în vid nu sînt eficiente pentru înlăturarea părticelelor sudate, de asemenea nu asigură golirea completă a impurităţilor mecanice din fiole.

Metoda spălării prin condensarea vaporilor asigură o înlăturare mai eficace a particulelor suspendate împreună cu lichidul prin înlăturarea lui din fiole, însă nu-i îndeajuns de eficientă evacuarea părticelelor sudate în zone diferite.

De aceea pentru spălarea mai eficace a suprafeţelor interioare a fiolelor de părticelele sudate o răspîndire din ce în ce mai largă, atît la noi, cît şi peste hotare, o are metoda ultrasonoră.

Stadiul curăţirii fiolelor este unul din cele mai principale în procesul preparării soluţiilor injectabile care influenţează în mare măsură calitatea lor. După cum s-a arătat, sînt un şir de metode şi aparate pentru efectuarea proce-

sului. Însă nu toate asigură îndeajuns calitatea spălării. Din punctul de vedere al specialiştilor ce lucrează în acest domeniu, procesul spălării trebuie să includă următoarele stadii tehnologice: spălarea exterioară, ultrasonoră, prin condensarea vaporilor sau turbulentă în vid şi clătirea cu apă distilată. Astfel, mai întîi se spală impurităţile de pe suprafaţa exterioară; spălarea ultrasonoră permite de a înlătura impurităţile mecanice aderate puternic la suprafaţa interioară şi trecerea lor în stare suspendată cu o înlăturare parţială din fiole; spălarea prin condensarea vaporilor este destinată pentru spălarea definitivă a fiolelor cu volum mic, iar cea turbulentă în vid – pentru fiole cu volum mare.

După cum s-a stabilit prin cercetările şi practica de lucru a liniilor automate de înfiolare de tipul AP–25M, folosirea combinată a metodei de spălare prin condensarea vaporilor cu cea ultrasonoră în acelaşi aparat este puţin eficientă, deoarece temperaturile înalte, care apar în procesul spălării prin condensarea vaporilor, micşorează activitatea erozivă a cavităţii ultrasonore.

Este favorabil de combinat în acelaşi aparat metoda spălarii ultrasonore sub presiune înaltă a fiolelor cu cea turbulentă sub vid.

Uscarea şi sterilizarea fiolelor. Fiolele, fiind spălate printr-o metodă sau alta, după controlul purităţii se usucă în etuve de uscare cu aer fierbinte la temperatura 120–130°C timp de 15–20 min. În caz de necesitate, fiolele se sterilizează (în cazul înfiolării în condiţii aseptice), temperatura în dulapul de uscare fiind ridicată la 180°C şi mărirea expoziţiei pînă la o oră.

Dulapul de uscare se montează în peretele despărţitor între secţiile de spălare şi umplere a fiolelor. Uşile dulapului se deschid din ambele părţi: pentru încărcarea şi descărcarea casetelor cu fiole. După uscare şi sterilizare fiolele se răcesc în aceleaşi dulapuri de uscare cu aer steril sau filtrat.

30.3. PREPARAREA SOLUŢIILOR INJECTABILE

Dizolvarea substanţelor medicamentoase se face în încăperi speciale (de clasa II), vopsite cu vopsea uleioasă şi iradiate cu becuri bactericide.

Pentru dizolvare se folosesc reactoare de porţelan, emailate sau de sticlă (fig. 217). Materialul vasului nu trebuie să reacţioneze cu soluţia preparată sau să-i cedeze impurităţi. Înainte de lucru reactoarele se spală riguros şi se clătesc cu apă distilată. Pentru fiecare soluţie se folosesc reactoare separate, înzestrate cu cămăşi de aburi. Amestecarea se face cu malaxoare de

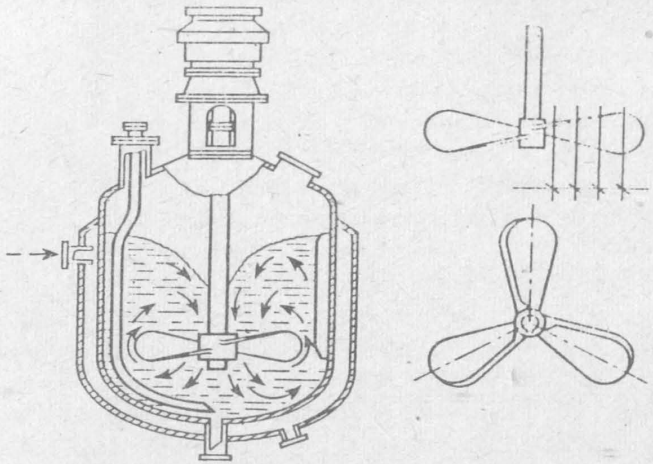


Fig. 217. Reactor cu elice

diferite construcţii. Barbotoare cu acest scop nu se utilizează, deoarece aerul poate invada cu microorganisme soluţia, iar unele preparate medicamentoase pot fi oxidate. Preparînd soluţii din substanţe uşor oxidabile de oxigenul aerului, dizolvarea se face în acest caz în prezenţa unui gaz inert cum sînt azotul şi carbonul dioxid (fig. 218).

30.3.1. Filtrarea soluţiilor

Sistemele disperse (soluţiile substanţelor medicamentoase, apa distilată, aerul) pînă la filtrare conţin o cantitate însemnată de părticele mecanice cu dimensiuni în limitele de la zecimi pînă la cîteva sute de micrometri. Filtratul soluţiilor injectabile nu trebuie să conţină părticele care pot fi observate cu ochiul liber, adică părticele de dimensiuni de la 10 μm în sus. Pornind de la aceasta, eficacitatea filtrelor poate fi considerată suficientă, dacă ele vor reţine părticele cu mărimea de cca 10 μm. Însă este necesar de a aduce eficacitatea filtrului pînă la 5 μm, adică soluţiile injectabile nu trebuie să conţină părticele de dimensiuni mai mari decît diametrul elementelor sanguine (5–9 μm). Gradul de purificare a sistemelor disperse alături de alţi factori este determinat de capacitatea substanţelor suspendate de "a adera" la stratul filtrant. Astfel

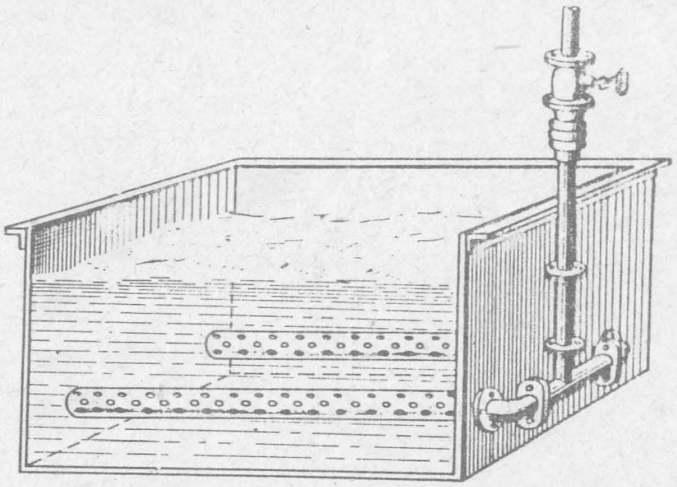


Fig. 218. Reactor cu amestecare pneumatică cu gaze inerte

părticelele se reţin în acele cazuri, cînd forţele lor de adeziune la materialul filtrant sînt mai mari decît forţele de desprindere, ce apar la acţiunea hidrodinamică a torentului.

30.3.1.1. Materiale filtrante

În calitate de materiale filtrante se folosesc tifonul, pînza, beltingul, caprenul, sticla poroasă, cărbunele. Selectarea materialului filtrant depinde de soluţia ce se filtrează şi tipul materialului. Din ţesuturile de bumbac cel mai bine sînt purificate de pectine şi substanţe grase vata şi tifonul. Tifonul este întrebuinţat mai des, deoarece fibrele lui sînt repartizate mai uniform şi mai bine sînt cuplate între ele. În afară de aceasta, el este mai comod în întrebuinţare decît vata. Filtrele din tifon prin spălare uşor se purifică de impurităţi organice şi minerale, posedă o capacitate de filtrare însemnată şi aproape nu cedează impurităţi mecanice (rebutul este de 1–3%, şi nu 20–30% cînd se folosesc alte materiale filtrante). Se folosesc şi diferite membrane fibroase ale compuşilor celulozei sau esteri de celuloză. Sticla sinterizată este mai puţin folosită, comparativ cu ţesuturile de bumbac, însă se impurifică puţin şi uşor se regenerează de impurităţi prin spălarea cu apă. În unele ţări, bunăoară în S.U.A., sticla şi azbestul sînt interzise.

Cerinţele înaintate faţă de filtre şi materialele filtrante pentru soluţii injectabile sînt cu mult mai mari decît faţă de cele destinate pentru soluţiile de uz intern şi extern. Materialele filtrante trebuie maximal să protejeze soluţia de contactul cu aerul, să reţină particulele foarte mici şi microorganismele, să posede o rezistenţă mecanică mare, să împiedice eliminarea perişorilor şi a altor incluziuni mecanice, să poată rezista la şocurile hidraulice şi să nu-şi schimbe caracteristicile funcţionale, să nu schimbe componenţa fizico-chimică şi proprietăţile filtratului, să nu interacţioneze cu medicamentele, substanţele auxiliare şi solvenţii, să suporte sterilizarea termică.

Deosebim următoarele feluri de filtrare, în funcţie de dimensiunea particulelor înlăturate: înlăturarea particulelor mari de peste 50 μm; separarea particulelor fine – de la 50 la 5 μm; microfiltrarea – de la 5 la 0,02 μm (se pot înlătura toate microorganismele), ultrafiltrarea – separarea moleculelor sau a microparticulelor (pirogenele, substanţele coloidale şi macromoleculare), dimensiunile cărora sînt aproximativ de 10 ori mai mari decît moleculele solventului – 0,1 pînă la 0,001 μm, decăderea de presiune pentru efectuarea acestui proces – 1–5 kg/cm^2; hiperfiltrarea (osmoza indirectă) – înlăturarea din soluţie a moleculelor, care au unul şi acelaşi ordin cu moleculele solventului cu masa moleculară pînă la 500 şi dimensiunile de la 0,0001 pînă la 0,001 μm.

În tehnologia farmaceutică osmoza indirectă se foloseşte pentru obţinerea apei demineralizate. Astfel se înlătură toate substanţele pirogene, substanţele organice şi, în dependenţă de selectivitatea membranei, o parte oarecare de săruri.

Filtrarea fină se foloseşte în tehnologia soluţiilor injectabile ca atare sau anterioară microfiltrării.

Cu acest scop se folosesc filtrele care lucrează sub presiunea stratului de lichid – filtrul de presiune şi filtrul Nutsche.

Filtrul HNIHFI (fig. 219) a fost propus de F.A.Konev şi D.G.Kolesnikov. El este alcătuit din corp (3) şi un tub perforat (4), pe care se deapănă tifonul (5) sau materialul filtrant de tipul FPP–15–3. Prin ştuţul (2) se înlătură aerul. Lichidul filtrant se alimentează prin ştuţul (1), apoi prin stratul materialului de filtrare şi orificiile din tubul perforat trece în interiorul lui şi se scurge prin ştuţ (6). Corpul filtrului poate fi confecţionat din oţel inoxidabil, sticlă organică etc.

Grosimea stratului de tifon trebuie să fie de 3–4 cm, iar densitatea – 0,3 g/cm^3. Tubul perforat cu materialul filtrant se introduce în corpul filtrului şi se fixează în poziţie verticală, comunicînd cu conductele, care alimentează şi evacuează filtratul din filtru. Filtrarea se face cu ajutorul instalaţiei, care

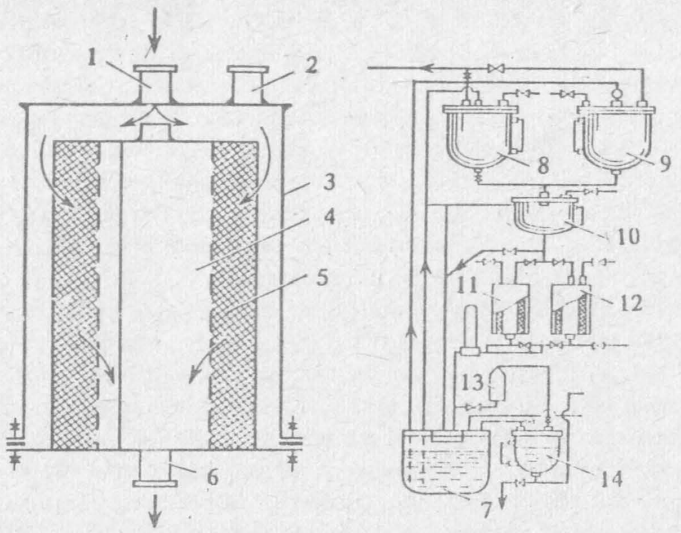


Fig. 219. Instalaţia de filtrare prin filtru HNIHFI: 1, 2, 6 — ştuţuri; 3 — corp; 4 — tub perforat; 5 — material filtrant; 7 — soluţia filtrantă; 8, 9, 10 — bacuri; 11, 12 — filtre; 13 — vas de control al filtratului; 14 — colector pentru filtrat

automat asigură o presiune constantă pe filtru. Lichidul ce se filtrează din vas (7) cu ajutorul vidului se aspiră în vase (8, 9) de unde prin scurgerea liberă prin alt vas (10) ce reglează nivelul constant, nimereşte în filtrele (11, 12). Filtratul se scurge în colector (14), trecînd totodată prin vasul (13) de control al impurităţilor mecanice, de unde cu ajutorul aparatului montejiu este transmis la aparatul pentru umplerea fiolelor. Schema prezentată exclude loviturile hidraulice ce pot apărea în timpul lucrului. Condiţia principală de lucru normal este menţinerea nivelului constant în vas (10). Bulele de aer în soluţie trebuie să lipsească.

Combaterea materialului filtrant, de obicei, duce la micşorarea productivităţii filtrului. Astfel calitatea filtrului desigur nu se reduce. Regenerarea poate fi executată fără schimbarea stratului filtrant. De aceea prin filtru se trece un torent de vapori indirect timp de 30 min., mai apoi de apă distilată. Filtrul se spală pînă se obţine apă limpede. Timpul regenerării 1–1,5 ore. Apoi filtrarea se începe din nou.

Filtrele HNIHFI sînt construite cu suprafeţe de filtrare diferită: de la 280 (nr. 1) pînă la 3 200 cm^2 (nr. 5).

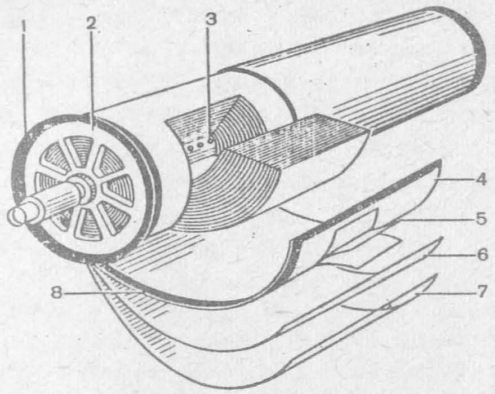


Fig. 220. Schema filtrului cu membrană cartuş "milipor": 1 — racord conic; 2 — tub-cartuş; 3 — conductă polisulfonică inertă; 4 — membrana osmozei indirecte; 5 — garnitură pentru apa folosită; 6 — garnituri de drenaj; 7 — stratul exterior din etilenpropilenă fluorat; 8 — stratul de protecţie exterior

30.3.1.2. Filtrele cu membrane

Filtrele cu membrane lucrează sub vid sau presiune. După construcţia elementului de filtrare deosebim filtre disc şi cartuşe. Grosimea membranei –50–120 μm, diametrul porilor –0,002–1 μm. Se folosesc la filtrarea fină şi sterilă a soluţiilor. În fig. 220 este arătat un filtru cu membrană tip cartuş, membrana principală (4) a căruia se află între un şir de garnituri (5, 6) şi foi de drenaj. Principiul general de protecţie a membranei constă în aceea, că membrana cu dimensiunile porilor mici, de exemplu, 0,22 μm se află între alte două membrane –0,44 μm. Filtrele Vladipor de tipul MFA–A nr. 1 au la bază membrană din acetat de celuloză.

După sterilizarea definitivă soluţia se trece la înfiolare.

30.3.2. Filtrarea aerului

Puritatea necesară a soluţiilor injectabile în mare măsură depinde de puritatea aerului în încăperile secţiei de înfiolare, mai ales, unde are loc prepararea soluţiilor, spălarea şi umplerea fiolelor. Filtrarea aerului în secţia de înfiolare se face cu ajutorul filtrelor cu cadru, care se încarcă cu un strat combinat de ţesut tip FPP–15–3 cu ţesut din sticlă tip TSF. Aceste filtre împreună cu ventilatoarele se montează în încăperile încălzite ale podului şi lucrează fără regenerare pînă la şase luni.

Aerul care se suflă în aparatele de spălare şi umplere cu vid se filtrează prin filtrul HNIHFI tip FV_1, iar în colectoarele pentru filtrat soluţii şi apă pentru injecţii – prin filtrul FV_2.

Stratul filtrant în aceste filtre este alcătuit din ţesut tip FPP–15–3 cu ţesut de sticlă TSF. Filtrul FV_1 are suprafaţa de filtrare 630–750 cm^2, care este apro-

ximativ de trei ori mai mare decît la FV_2. Din filtrele bacteriene, mai larg răspîndit în condiţii de uzină este filtrul cu cadru binar de construcţia lui Salnikov, în care soluţia filtrantă sub presiune trece prin nişte plăci speciale din azbest. După calităţile exploatatoare filtrele Salnikov nu cedează celor analogice ale lui Zeitz.

30.4. UMPLEREA FIOLELOR

Umplerea fiolelor poate fi efectuată în două feluri: 1) lichidul se introduce în fiecare fiolă aparte cu seringi automate cu sistem dozator; 2) lichidul se introduce o dată într-o cantitate mare de fiole (metoda în vid sau cea prin condensarea vaporilor).

30.4.1. Metoda umplerii cu seringa

Lichidul injectabil sub presiunea aerului purificat prin filtrare din rezervor nimereşte în sistemul de dozare şi de acolo în fiole. Cu acest scop sistemul de dozare se termină cu ace pentru seringi, care se introduc automat în gîtul fiolei. Avantajul metodei constă în aceea, că capilarele fiolelor rămîn curate şi

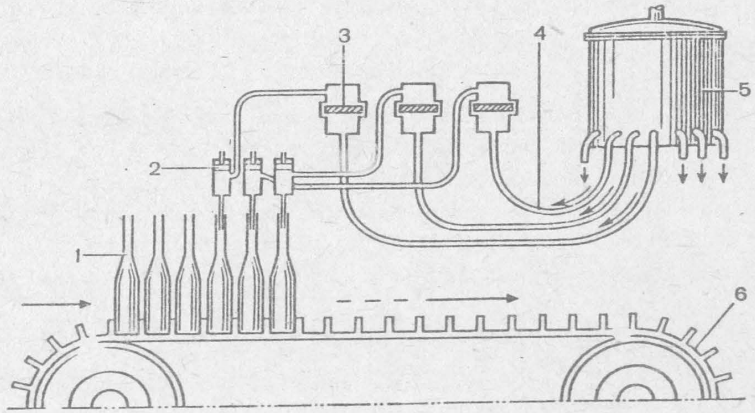


Fig. 221. Schema umplerii fiolelor cu seringa: 1 — fiole; 2 — dozator cu piston; 3 — filtru; 4 — furtun; 5 — vas cu soluţie injectabilă; 6 — transportor

sudarea nu prezintă dificultăţi chiar în cazul soluţiilor uleioase, suspensiilor, emulsiilor, soluţiilor de glucoză etc. Cu scopul măririi productivităţii au fost propuse automate speciale (fig. 221) în care se execută imediat şi închiderea fiolelor.

Una din maşinile date este automatul firmei "Strunck". Funcţionează în felul următor. Fiolele după uscare nimeresc în alimentator, de unde automat se îndreaptă la umplere, care se efectuează cu trei sau şase ace în acelaşi timp, confecţionate din argint, materiale plastice etc. După umplere fiolele trec la sudare, care se efectuează prin întindere. În momentul sudării fiolele se rotesc. În calitate de gaz arzător se foloseşte gazul natural în amestec cu oxigenul. Fiolele sudate se culeg în buncăr.

30.4.2. Metoda umplerii prin vid

Metoda umplerii prin vid se face în aparatele constructiv analogice celor pentru spălare, deosebindu-se prin aceea că în ele se asigură doar mişcarea laminară a torentului soluţiei în fiole. Principiul de lucru al semiautomatului tip AP–4M2 este prezentat în fig. 222. În corpul aparatului (2) este fixat un rezervor înzestrat în interior cu un fund fals (1) şi un robinet de evacuare cu supapă (10) pentru ieşirea în colector (11). Caseta cu fiole (6) cu capilarele în jos se instalează în interiorul aparatului pe nişte suporturi, capacul se închide şi se creează vid. Supapa (10) se închide, în rezervor se alimentează soluţia şi se creează vidul, corespunzător volumului necesar de umplere. După umplerea fiolelor vidul se stinge cu aer steril filtrat. Soluţia rămasă în rezervor se varsă în bacul (11) pentru regenerare.

Cînd fiolele se umplu, în ele se toarnă un surplus de soluţie, decît cel necesar după nominal, deoarece altfel cu seringa nu s-ar putea lua doza necesară.

Conform cerinţelor FS XI se prevăd următoarele norme de umplere (tab. 22).

După umplere capilarele fiolelor se spală cu un şuvoi de apă distilată din pulverizatoare speciale sau se prelucrează cu vapori, pentru a spăla de pe capilare filmul soluţiei, care prin sudare se usucă şi în caz de carbonizare poate impurifica soluţia înfiolată (fig. 223).

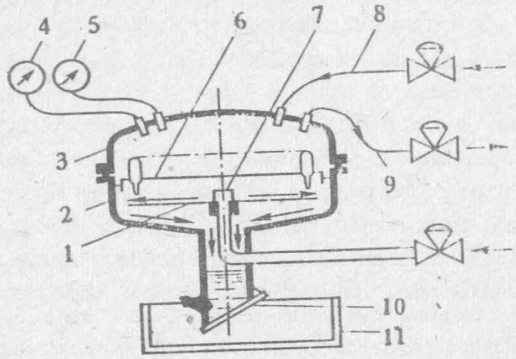


Fig. 222. Schema semiautomatului pentru umplerea fiolelor cu soluţie: 1 — fund fals; 2 — corp; 3 — capac; 4 — manometru cu vid cu contact pentru golirea soluţiei din aparat; 5 — manometru cu vid cu contact pentru dozarea soluţiei la umplere; 6 — caseta cu fiole; 7 — ştuţ de alimentare a soluţiei; 8 — conducta alimentării cu soluţie; 9 — conducta de vid; 10 — supapa; 11 — bac colector

30.4.3. Metoda prin condensarea vaporilor

F.A.Konev a demonstrat posibilitatea folosirii metodei prin condensarea vaporilor şi pentru umplerea fiolelor.

Schema principială a procesului tehnologic de umplere constă în următoarele. După spălarea deplină a fiolelor prin condensarea vaporilor fiolele rămîn pline cu vapori, capilarul fiolelor se cufundă în cuiburi dozatoare, în care se află volumul exact al soluţiei pentru o singură fiolă, corpul fiolei se răceşte (are loc convecţia liberă a aerului) şi ea se umple cu soluţie. Au fost determinate condiţiile optime pentru umplerea fiolelor cu soluţia injectabilă. Bunăoară, pentru fiolele de 1 ml astfel de condiţii sînt: menţinerea fiolelor în zona încălzirii (300°C) după înlăturarea din ele a apei cca 25 sec., menţinerea fiolelor în afara zonei încălzirii (25°C), cînd are loc convecţia liberă a aerului înainte de a fi umplute cu soluţie pînă la 30 sec., timpul umplerii fiolelor cu soluţie pînă la 3 sec. Exactitatea dozării soluţiei în fiole prin metoda condensării vaporilor corespunde celei dozate cu seringa şi pentru fiolele de 1 ml, bunăoară, este de 1,0 ± ± 0,03 ml. Practic nu se foloseşte.

30.5. INCHIDEREA FIOLELOR

Închiderea fiolelor trebuie să succeadă imediat faza de umplere şi se efectuează atît de repede, încît conţinutul fiolei să nu se încălzească. Sudarea se face automat cu aparate speciale prin două metode: prin topirea sau întinderea capilarului. În primul caz capătul capilarului se introduce în zona flăcării cu temperatura cea mai mare (conul albastru) şi fiola se roteşte pînă cînd nu se va topi şi se va astupa orificiul capilarului. Prin cea de a doua metodă încălzirea se face ceva mai jos de capătul capilarului, întinzînd mai apoi pînă se formează un fir care este tăiat şi topit de flacăra orizontală a arzătorului. Sudarea prin întindere se face mai ales la maşinile de umplere cu seringa. Lucrul automatelor pentru sudarea fiolelor este bazat pe principiul mişcării fiolelor în cuiburile unui disc rotitor sau transportor, care trece pe lîngă arzătoarele ce sudează capilarele. Schema lucrului semiautomatului de sudare şi aranjare a fiolelor este prezentată în fig. 224.

Semiautomatul lucrează în felul următor. Fiolele din buncăr (4) nimeresc în cuiburile benzei transportorului (8) cu care se mişcă spre irigator (5). Ultimul spală capilarele fiolelor cu un şuvoi de vapori, condensatul cărora se culege în baie (6). Scutul (7) reglează capetele capilarelor astfel ca ele să fie într-un rînd, şi în flacara arzătorului (10) să nimerească toate capilarele la o adîncime de cca 1 mm. Transportorul se pune în mişcare cu roţi de curea (9). Cînd fiolele trec prin spaţiul roţii şi mai departe pe deasupra arzătorului, ele sînt menţinute în cuiburi de un limitator acoperit cu o bandă de gumă. Atingîndu-se de el, şi deoarece banda transportorului împinge nemijlocit fiolele înainte, ultimele fiind în contact cu guma încep să se rotească în jurul lor direct în cuib. Astfel, trecînd lungimea arzătorului, capilarele mai întîi se încălzesc, apoi se topesc şi în sfîrşit pe baza tensiunii superficiale a sticlei lichide se sudează. Ieşind din cuiburile benzii transportorului, fiolele se rostogolesc şi nimeresc în stivuitorul (3) care aşază fiolele în jgheab.

Tabelul 22

Volumul soluţiilor injectabile în recipiente

Volumul nominal, ml	Volumul umplerii, ml		Numărul de recipiente luate pentru controlul umplerii, bucăţi
	soluţii neviscoase	soluţii viscoase	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
mai mult de 50,0	nu mai mult de 2% ale nominalului	nu mai mult de 3% ale nominalului	

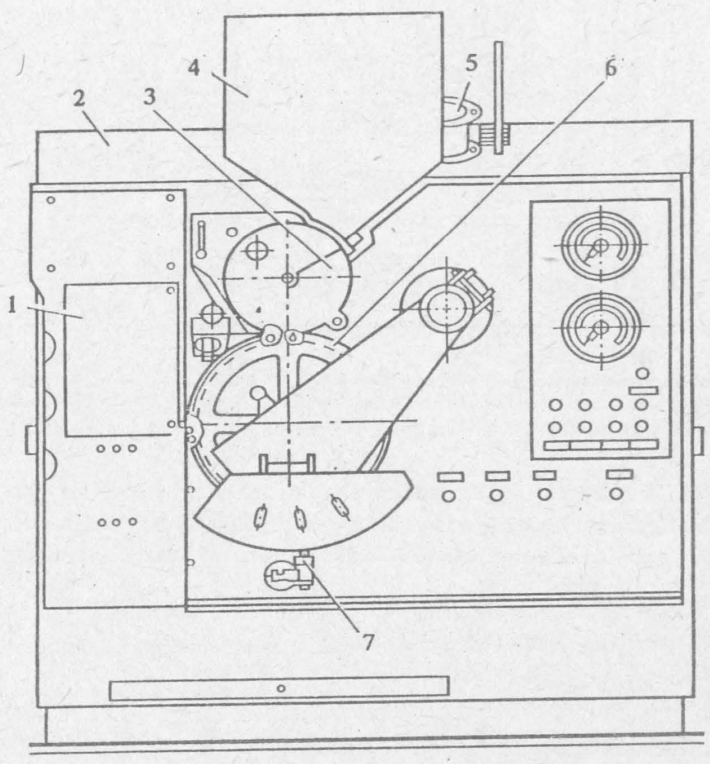


Fig. 225. Schema semiautomatului pentru sudarea fiolelor în mediu de gaz inert: 1 — buncăr colector de fiole sudate; 2 — suport; 3 — toba amestecului schimbului de aer cu gaz inert; 4 — buncăr; 5 — ştuţ pentru aspirarea produselor arse; 6 — rotor; 7 — arzător

Referitor la sterilizare mai trebuie făcute o serie de precizări. Spre deosebire de sterilizare, care urmăreşte înlăturarea tuturor germenilor patogeni şi nepatogeni, dezinfecţia reprezintă măsuri pentru distrugerea germenilor patogeni. O altă operaţie este aşa-numita conservare, care constă în o serie de măsuri pentru păstrarea unor preparate. În domeniul farmaceutic conservarea urmăreşte limitarea acţiunii microorganismelor prin păstrarea medicamentelor în anumite condiţii: la rece, la loc răcoros etc.

Succesul acţiunii de sterilizare depinde de conţinutul în germeni din materialul care urmează a fi tratat. De aceea, una din condiţiile de bază pentru obţinerea unor preparate sterile este ca materiile prime să aibă un conţinut

de germeni pe cît e posibil mai redus sau să fie eventual sterile. Materiile prime de natură biologică trebuie să fie cercetate în prealabil, pentru a se elimina produsele puternic contaminate.

O altă recomandare este ca etapele de lucru să fie efectuate fără întreruperi şi pauze, pentru a scurta cît mai mult timpul de lucru. În cursul desfăşurării preparării se va evita contaminarea sau recontaminarea produsului.

Tratamentele antimicrobiene se aplică în funcţie de exigenţa cerută de produsele finite şi de proprietăţile fizico-chimice ale componentelor preparatului.

Metodele de sterilizare pot fi clasificate în:

– termice – cu vapori sub presiune şi aer cald;
– chimice – tratamentul cu substanţe chimice şi tratamentul cu gaze;
– filtrarea prin materiale poroase;
– sterilizarea cu radiaţii.

30.6.1. Metodele termice de sterilizare

30.6.1.1. Sterilizarea cu vapori sub presiune

Sterilizarea cu vapori sub presiune se aplică cu vapori saturaţi cu presiunea de 0,11 MPa (1,1 kgs/cm^2) şi temperatura de 120°C; 0,20 MPa (2 kgs/cm^2) şi temperatura de 132°C.

Sterilizarea se face în sterilizatoare cu vapori (autoclave). Pentru a atinge un efect maxim prin sterilizare este necesar de dezlocuit tot aerul din camera de sterilizare şi a obiectelor tratate, şi de asemenea aranjarea lor riguroasă, ce permite contaminarea liberă a lor cu vaporii.

Sterilizarea cu vapori la temperatura de 120°C se recomandă pentru soluţiile substanţelor medicamentoase. Timpul expoziţiei depinde de proprietăţile fizico-chimice ale preparatului, volumul soluţiei şi utilajul folosit.

Sterilizarea soluţiilor substanţelor medicamentoase injectabile se face în flacoane sau fiole închise etanş şi eventual sterilizate.

În industrie sterilizarea fiolelor se face în autoclave de mare capacitate (fig. 226) de tipul AP–7 dotate cu aparate de control care permit asigurarea unei temperaturi cît mai exacte în întreaga incintă de lucru.

Această autoclavă-sterilizatoare are două capace şi se montează de obicei în pereţii a două încăperi, astfel parcursul fiolelor în fluxul tehnologic este numai prin autoclavă. Într-o parte autoclava se încarcă, iar în altă parte se

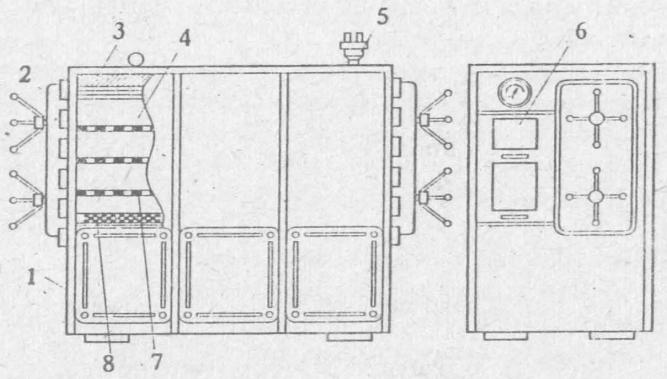


Fig. 226. Autoclavă sterilizatoare tip AP–7: 1 — corp; 2 — capac; 3 — termoizolaţie; 4 — cameră de sterilizare; 5 — supapă de protecţie; 6 — panou de dirijare; 7 — poliţă; 8 — alimentarea cu aburi acuţi

descarcă. Vaporii în autoclavă se alimentează din cazangerie. Autoclavele sînt recipiente cu pereţi rezistenţi care se închid etanş cu capace şi sînt prevăzute cu manometru, termometru, ventil de siguranţă şi un robinet de evacuare. Timpul de încălzire se ia în considerare după ce fiolele, flacoanele sau materialele au atins temperatura cerută. Acestui mod de sterilizare îi sînt supuse majoritatea soluţiilor injectabile apoase condiţionate în flacoane sau fiole. Prin această metodă se pot steriliza, de asemenea, dopurile de cauciuc, ustensiile de sticlă, filtrele din materiale poroase.

Metoda prezintă o serie de dezavantaje. Astfel, soluţiile apoase ale unor medicamente nu suportă încălziri peste 100°C. În timpul sterilizării, sticla fiolelor sau flacoanelor poate ceda alcalinitate. Soluţiile injectabile uleioase nu pot fi sterilizate cu ajutorul căldurii umede. La fel. nu se pot steriliza prin autoclavare pulberile închise în fiole.

30.6.1.2. Sterilizarea cu aer cald

Sterilizarea cu aer cald se face cu aer cald uscat în sterilizatoare de aer la temperatura 160, 180 sau 200°C. Eficienţa metodei de sterilizare depinde de temperatură, timp, gradul de conductibilitate termică a obiectelor ce se sterilizează şi de repartizarea în camera de sterilizare pentru a asigura circularea liberă a aerului cald. Se aplică la sterilizarea ustensiilor şi instrumentelor

metalice,din porţelan, sticlă, a fiolelor, vaselor gradate. La acest mod de sterilizare se recurge şi în cazul unor substanţe sau produse care sînt afectate de vapori de apă: unele pulberi termostabile (bolus alba, talc, natriu clorid, zinc oxid etc.), uleiurile, grăsimile, hidrocarburile.

Timpul expoziţiei este indicat în FS XI şi se ia în consideraţie după ce întreg materialul a atins temperatura de sterilizare. Temperatura trebuie să fie aceeaşi în toată incinta dispozitivului, ceea ce se realizează mai bine în etuve cu aer circulant. Obiectele supuse sterilizării trebuie să fie uscate. Obiectele, ustensiile şi produsele trebuie să fie ambalate cu grijă pentru a preîntîmpina (împiedica) recontaminarea la scoaterea din etuvă.

Sterilizarea cu aer cald se face în etuve. La etuvele simple circularea aerului nu este asigurată, de aceea nu se poate obţine o egalizare a temperaturii în toată etuva, putînd exista diferenţe de 20–30°C; în etuvele cu convecţie forţată se asigură circulaţia aerului din interior, iar diferenţele de temperatură sînt practic inexacte.

În interiorul etuvelor mari este necesar să se efectueze un control în diferite locuri, deoarece termometrele de contact cu care sînt înzestrate etuvele sînt inexacte. În scopul amintit se folosesc benzi indicatoare a căror culoare variază, dacă se atinge temperatura de sterilizare, bioteste de sterilizare ca *B.subtilis, B.stearothermophilus* etc.

30.6.2. Metode chimice de sterilizare

Pentru sterilizarea cu gaze cel mai des se aplică etilenoxidul sau amestecul lui cu diferite flegmatizatoare: bromură de metil, carbon dioxid, freoni (hidrocarburi fluorurate) etc. Sterilizarea se face în sterilizatoare de gaz ori microanaerostate (aparat portativ) în următoarele regimuri:

– etilenoxidul – doza de sterilizare 1200 mg/dm^3, temperatura sterilizării nu mai puţin de 18°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore (aparat portativ);

– amestecul OB (amestec de etilenoxid şi bromură de metil, raport în greutate 1 : 2,5):

a) doza de sterilizare 2000 mg/dm^3, temperatura sterilizării 55°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 4 ore;

b) doza de sterilizare 2000 mg/dm^3, temperatura de sterilizare nu mai mică de 18°C, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore la aceeaşi umiditate relativă.

Etilenoxidul are punctul de fierbere 10,8°C şi poate fi uşor lichefiat. Cu aerul dă amestecuri explozive, dar acest dezavantaj se evită prin utilizarea amestecurilor de etilenoxid cu carbon dioxid sau cu hidrocarburi fluorurate. Este iritant şi vezicant. De aceea mănuşile de cauciuc sau alte articole similare se aerisesc înainte de utilizare în atmosferă de aer steril timp de 24 de ore.

Acţiunea de sterilizare se datoreşte capacităţii de alchilare a grupelor –SH, –OH, –COOH, $–NH_2$ ale moleculelor celulelor (proteine, enzime, acizi nucleici). Acest tip de reacţii apare şi în prezenţa multor substanţe medicamentoase, ceea ce limitează folosirea etilenoxidului.

Aparatele de sterilizare sînt dispozitive cu închidere etanş, rezistente la presiune, cu sisteme de vid şi cu valve care reglează introducerea gazului, ce se găseşte în butelii sub formă lichefiată. Eficienţa operaţiei se testează cu culturi de bacterii incluse în aparatul de sterilizare.

Sterilizarea cu etilenoxid nu deteriorează materialele, este practicabilă la temperaturi reduse şi este destul de eficace. Metoda este limitată, datorită reacţiilor de alchilare pe care le poate avea faţă de medicamente.

Sterilizarea cu etilenoxid se aplică la materialele plastice, cauciuc, mănuşi chirurgicale, seringi (dar nu ace de seringă), vată, tifon, truse de perfuzie, anumite substanţe medicamentoase şi unele preparate farmaceutice cum sînt o serie de perfuzii condiţionate în pungi sau flacoane de material plastic.

30.6.2.1. Sterilizarea cu substanţe chimice

Cu acest scop se folosesc hidrogenul peroxidat şi peroxiacizii.

Eficienţa sterilizării cu aceste soluţii depinde de concentraţia substanţei cu acţiune activă, durata expoziţiei şi temperatura soluţiei de sterilizare.

Sterilizînd cu soluţia de hidrogen peroxidat de 6%, temperatura soluţiei de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C, timpul expoziţiei – 6 ore; la temperatura de 50°C – 3 ore.

Sterilizînd cu soluţia 1% de dezoxon–1, temperatura soluţiei de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C, timpul expoziţiei – 45 min.

Sterilizarea cu substanţe chimice în soluţie se face în vase de sticlă, din mase plastice ori vase emailate, prin cufundarea deplină a articolului în soluţie pe timpul expoziţiei de sterilizare. După aceasta articolul trebuie să fie spălat cu apă sterilă în asepsie.

Metoda este recomandată pentru articole din mase plastice, cauciuc, sticlă şi metale rezistente corosiv.

Testul de control al parametrilor sterilizării se face prin metode chimice sau fizice, determinînd concentraţia substanţei active în soluţia iniţială şi de lucru, şi de asemenea temperatura soluţiei de lucru.

Sterilizarea cu substanţe chimice se mai aplică la anumite produse, cum ar fi unele vaccinuri, prin introducerea substanţelor bactericide sau utilizarea unor soluţii antiseptice pentru dezinfectarea suprafeţei spaţiilor de lucru sau a utilajului.

30.6.3. Sterilizarea prin filtrare

Este o metodă de înlăturare a microorganismelor, care se practică la temperatura obişnuită şi care se aplică pe scară destul de largă, de obicei, însoţită de alte metode. Soluţiile substanţelor termolabile se sterilizează prin această metodă. Se utilizează exclusiv pentru soluţii apoase. Lichidul se trece printr-un material poros sau cu pori foarte mici (de cca 1 μm), care reţin microorganismele. Reţinerea microorganismelor are loc nu numai prin strecurare (cernere), dar şi prin fenomene de adeziune, tensiune superficială, capilaritate, absorbţie, inerţie, sarcini electrice, datorită cărora sînt separate şi particule mai mici decît deschiderea porilor. O dată cu îndepărtarea bacteriilor se produce şi o clarificare a soluţiei.

Desigur că filtrarea, spre deosebire de alte metode de sterilizare, îndepărtează microorganismele şi nu le omoară. De aceea pentru a-şi îndeplini scopul, dimensiunea porilor trebuie să fie destul de mică, ca să se poată opri trecerea microorganismelor prin filtru. Diametrul eficace al porilor este de 0,2 μm, cînd prin fenomenul de cernere sînt oprite atît formele vegetale, cît şi sporii.

Sînt utile şi filtrele cu diametrul de 1 μm, cînd se presupune că reţinerea se face atît mecanic, cît şi prin adeziune, sarcini electrostatice sau alte mecanisme.

Cînd porii filtrelor sînt destul de mici pentru a reţine microorganismele, traversarea soluţiei întîmpină o rezistenţă apreciabilă. Pentru a se reduce timpul de filtrare, se lucrează cu ajutorul diferenţei de presiune pe cele două suprafeţe ale filtrului. Astfel, presiunea poate fi aplicată deasupra lichidului sau prin crearea de vid în vasul de filtrare.

Folosirea presiunii negative poate provoca pătrunderea aerului din exterior, prin eventualele mici deschideri datorită imperfecţiunii etanşeităţii, ceea ce are ca urmare contaminarea filtrului.

În funcţie de caracteristicile soluţiei de sterilizat, se alege tipul de filtru corespunzător. Dintre elementele care se iau în considerare se pot menţiona: dimensiunea porilor, modul de funcţionare (la presiune normală sau la vid), viteza de filtrare, rezistenţa mecanică (la uzură) a filtrului.

Sterilizarea prin filtrare şi fisionarea soluţiilor se efectuează aseptic. Eficienţa sterilizării prin filtrare se controlează prin semănarea directă a probei filtratului pe un mediu nutritiv.

Principalele tipuri de filtre sînt: de sticlă, de azbest, ceramice şi cu membrană.

Filtrele de sticlă. Sînt confecţionate din sticlă specială pulverizată şi apoi supusă la temperaturi înalte, cînd particulele se sudează între ele şi rezultă aşa-numita sticlă sinterizată. Discurile sinterizate se aplică pe pîlnii de formă şi mărime corespunzătoare. Aceste filtre sînt clasificate în funcţie de mărimea porilor (nr.1 – nr.5). Filtrul nr.5 cu dimensiunea porilor 0,7–1,5 μm se foloseşte pentru filtrarea sterilă. Sînt filtre relativ fragile, au o suprafaţă mică de filtrare şi costă scump. După utilizare se supun unui tratament chimic pentru curăţire, bunăoară cu soluţia de 10% de kaliu bicromat în acid sulfuric concentrat. Apoi se spală cu apă demineralizată.

Filtrele de azbest sînt confecţionate din fibre de azbest comprimate în amestec cu alte materiale fibroase, cum ar fi celuloza. Cele mai cunoscute după hotare sînt filtrele Seitz, categoriile EK şi EKS, care au formă de discuri, ce se ataşează la pîlnii speciale prevăzute cu garnituri pentru montarea la recipiente.

Aceste filtre asigură o filtrare destul de rapidă, au tendinţa redusă la înfundare, fiind superioare filtrelor de ceramică sau de sticlă, în special pentru soluţii vîscoase. Nu pot fi folosite pentru soluţii alcoolice sau uleioase.

Din filtrele utilizate la noi se poate menţiona filtrul Salnikov (FS). Părţile principale ale filtrului (fig. 227) FS sînt corpul, alcătuit din două capace (2, 4) cu ştuţuri de alimentare şi rame (5) (3 sau 7 bucăţi) cu site (1) şi ştuţuri de evacuare – (3). Pentru filtrare servesc discurile de azbest cu diametrul de 300 mm. Discurile se ataşează între rame şi capace.

Capacele cu ramele se asamblează cu ajutorul prizonului (7) şi piuliţei-fluture (9). Soluţia filtrantă se alimentează prin ştuţ (8), trece prin discurile de azbest, nimereşte în spaţiul dintre site şi se evacuează afară prin ştuţurile ramelor (3). Filtrul Salnikov lucrează sub presiune. Înainte de lucru filtrul etanşat se sterilizează.

Filtrele din ceramică sînt confecţionate din porţelan poros sau Kizelgur. Au formă cilindrică, de aceea se numesc şi bujii sau lumînări filtrante. Tipurile

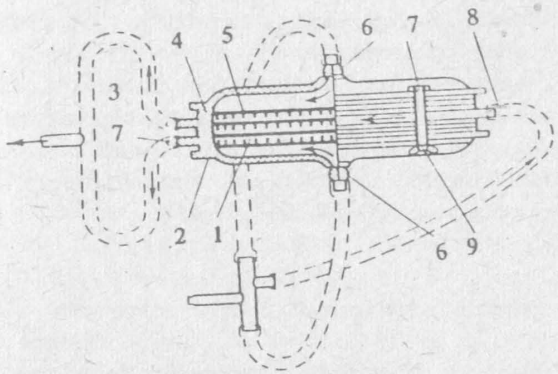


Fig. 227. Filtrul Salnikov. Lămurire în text

clasice sînt filtrele Chamberland şi Berkefeld. Filtrarea se poate face de la exterior către interior (f.Chamberland) sau invers (f.Berkefeld), folosind vidul şi presiunea. Filtrarea pe partea externă este mai avantajoasă pentru că filtrul se curăţă mai uşor.

Industria livrează bujii de porozitate diferită: F_1 (4,5–7 μm), F_2 (2,5–4,5 μm), F_3 (1,9–2,5 μm), F_5 (1,3–1,9 μm), F_7 (0,9–1,3 μm) şi F_{11} (0,9 μm). Filtrele F_1 şi F_2 servesc pentru filtrarea preliminară, cu ele se obţin soluţii transparente, însă nesterile. Filtrul F_3 reţine microorganismele observate la microscop şi sporii bacteriilor. Filtrele mai fine reţin şi sporii. Bujiile sînt cu atît mai eficace, cu cît porii lor sînt mai uniformi. Microfisurile scot imediat bujiile din întrebuinţare. Printr-o bujie se poate filtra numai o singură soluţie. Regenerarea se face cu vapori la autoclavă sau prin calcinare.

Filtrele cu membrană. Sînt confecţionate din diferite tipuri de celuloză sau esteri de celuloză. Se prezintă într-o gamă mare de porozităţi, cele folosite pentru sterilizare avînd dimensiuni de 0,2–3,0 μm. Sînt subţiri (100 μm) şi necesită atenţie la manipulare. Pot fi sterilizate prin autoclavare. Filtrele cu membrană se aplică pe suporturi metalice rezistente, de sticlă sinterizată sau de materiale plastice. Pentru a evita colmatarea, se execută o prefiltrare printr-un filtru cu dimensiuni mai mari. Se prezintă sub forme diferite de rondele, foi, cartuşe etc. Cele mai cunoscute sînt fabricate de Millipore şi se prezintă cu 12 dimensiuni ale porilor de la 8 μm pînă la 0,01 μm.

Se produc filtre de membrane tip Vladipor în formă de discuri de diferite diametre din acetat de celuloză tip MFA.

Porii traversează vertical grosimea filtrului, iar pe fiecare cm^2 se găsesc milioane de pori capilari. Porii ocupă 80% din volumul total al filtrului.

Filtrele cu membrană au o răspîndire apreciabilă, deoarece au o capacitate mare de reţinere a microorganismelor, nu influenţează soluţiile, sînt disponibile într-o mare varietate de forme şi porozităţi.

Sterilizarea prin filtrare are avantaje însemnate, deoarece se lucrează la rece, se produce în acelaşi timp o clarificare a soluţiilor şi poate fi aplicată pentru volume mari de lichid. Metoda necesită însă asocierea unor manopere de lucru riguros aseptice şi un personal bine pregătit.

30.6.4. Metoda sterilizării cu radiaţii

Radiaţiile ultraviolete sînt utilizate din vremuri. În calitate de sursă se folosesc lămpile cu vapori de mercur. Această metodă este destinată îndeosebi distrugerii microorganismelor din spaţiile de lucru, unde se efectuează operaţiile aseptice.

Altă metodă de sterilizare prezintă iradiaţia articolelor în ambalajul finit, efectuată cu instalaţie gama, acceleratori de electroni şi alte surse de radiaţie ionizată în doza de 25 kGr (2,5 Mrad) sau alte doze, în funcţie de condiţiile concrete (contaminare microbiană a producţiei pînă la sterilizare, radiorezistenţa contaminatelor, mărimea coeficientului siguranţei sterilizării). Sterilizarea se face conform instrucţiilor aprobate în mod legitim pentru fiecare articol. Metoda sterilizării cu radiaţii este recomandată pentru articole din mase plastice, articole unidoze în ambalajul lor, materiale pentru pansament, a unor substanţe medicamentoase şi alte produse medicale.

30.6.5. Lipsa particulelor insolubile

Soluţiile injectabile trebuie să fie lipsite de particule insolubile. Prin particule insolubile se înţeleg particule de substanţă activă nedizolvate, particule străine, componente ale materialului filtrant (fibre de celuloză, de azbest), particule de sticlă de la fiole sau flacoane sau particule de cauciuc desprinse din dopuri. La acestea se pot adăuga contaminanţi din aerul înconjurător. În toate cazurile amintite anterior avem de a face cu contaminanţi exogeni. În principiu, există şi aşa-numiţii contaminanţi endogeni, impurităţi solide care apar după prepararea în perioada de stocare. În această categorie se

pot menţiona particulele insolubile, care se precipită datorită alcalinităţii sticlei şi se cristalizează din soluţii saturate.

Soluţiile perfect limpezi sînt obţinute numai cu eforturi tehnice deosebite. De aceea, există o anumită toleranţă în privinţa limitei mărimii particulelor străine. După sterilizare fiolele spălate de metilen albastru se şterg cu un ştergar şi se îndreaptă la rebutare. Se face rebutarea ambalajului (fiole, flacoane etc.) cu ochiul liber într-o incintă întunecată. Articolele sînt luminate cu un bec de 40–60 W. Fiecare fiolă este privită în raza de lumină pe fond negru şi alb. Fiolele de cîteva ori se răstoarnă, apoi lin se întorc privindu-le pe fondul alb şi negru la lipsa particulelor insolubile. Metoda este subiectivă, destul de greu de aplicat şi nu duce la rezultate sigure.

Cu acest scop poate fi folosită instalaţia tip KVLC–10 de la linia automată de dozare "Strunck". Linia este înzestrată cu lentile care asigură o mărire de 10 ori. În zona de control preparatele injectabile se alimentează automat. Articolele se rotesc 2 sec., apoi se opresc, iar soluţia continuă rotaţia. Soluţiile injectabile se luminează dedesubt cu un bec de 40 W.

În timpul cînd articolul se află între sticla mată (dedesubt) şi fondul negru (dintr-o parte), controlorul rebutează soluţia.

Există metode mai perfecţionate cum ar fi trecerea flacoanelor de perfuzii prin faţa unor celule fotoelectrice care depistează impurităţi solide.

Fiolele examinate se culeg direct în jgheabul maşinii de ambalare şi signare.

30.6.6. Controlul sterilităţii

Pe teste speciale de microorganisme se stabileşte prezenţa sau lipsa acţiunii antimicrobiene a substanţelor medicamentoase sau auxiliare. Cînd se descoperă acţiunea antimicrobiană, se folosesc inactivatori, de exemplu, pentru sulfanilamide – acidul paraaminobenzoic, pentru peniciline şi cefalosporine – penicilinaza ş. a. Dacă inactivatorul lipseşte, se foloseşte metoda filtrării prin membrană pentru separarea substanţelor antimicrobiene. Pentru controlul sterilităţii în cazul sterilizării termice se folosesc 10 fiole, pentru alte metode cantitatea minimă a probelor se determină după formula: $n = 0{,}4\sqrt{N}$, unde n – numărul fiolelor pentru control, N – numărul total de fiole în seria cercetată. Numărul probelor trebuie să fie în limitele 3–40 fiole. În funcţie de volumul conţinutului fiolei se schimbă cantitatea însămînţării. De exemplu, la un volum de 1–4 ml pentru însămînţare se ia 1 ml, 5–19 ml – 2 ml ş. a. m. d. Solu-

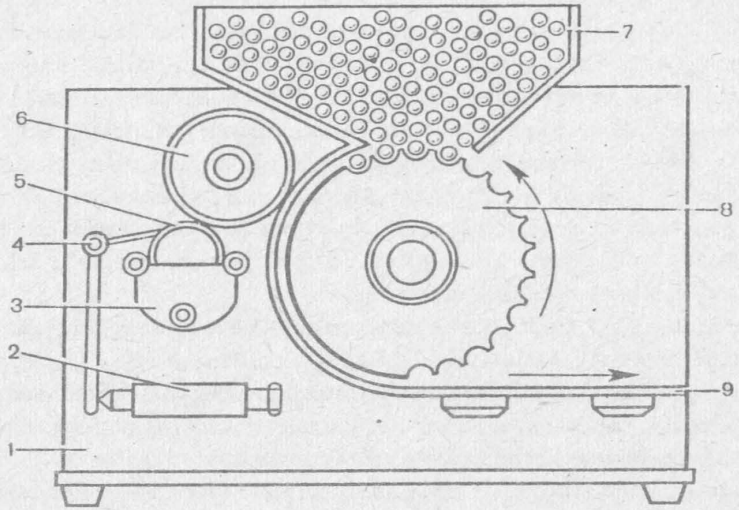


Fig. 228. Signarea fiolelor: 1 — corp; 2 — dispozitiv de reglare; 3 — baie cu vopsea; 4 — racletă; 5 — cilindru ofset; 6 — cilindru ofset; 7 — buncăr; 8 — rotorul alimentării cu fiole; 9 — ghidaje

ţia se incubează 14 zile la temperaturile corespunzătoare, făcînd observaţii zilnic. Cînd se observă dezvoltarea microorganismelor măcar într-o eprubetă, cercetările se repetă pe acelaşi număr de fiole. Şi numai în lipsa creşterii la însămînţarea repetată seria se consideră sterilă. Metoda filtrării prin membrană se recomandă în cazul cînd substanţa medicamentoasă posedă o activitate antimicrobiană evidentă şi pentru controlul soluţiilor în volume mari (mai mult de 100 ml).

30.7. SIGNAREA ŞI AMBALAREA FIOLELOR

Denumirea şi concentraţia produsului se imprimă pe peretele fiolei. În prezent pentru fiolele de 1 ml se folosesc linii automate în care sînt asamblate blocul pentru confecţionarea cutiilor de tipul "capac deschis" şi cel pentru signarea fiolelor. Blocul signării fiolelor este prezentat în fig. 228.

Fiolele examinate din buncărul (7) nimeresc în cuiburile rotorului de alimentare (8), de unde, trecînd zona de contact cu cilindrul ofset pe care este imprimată denumirea produsului, se signează şi mai departe trec pe ghidajul (9), de unde sînt colectate în cutii de carton pentru ambalarea deplină.

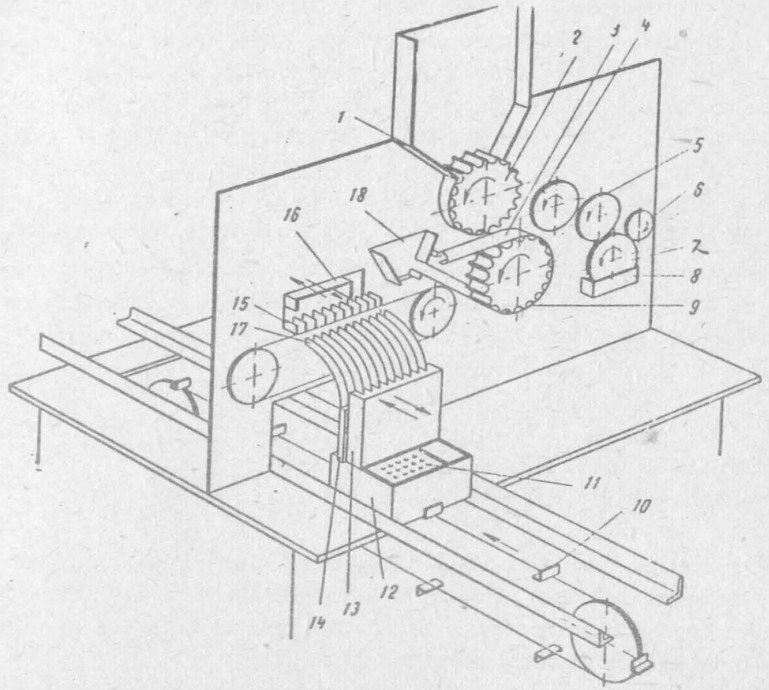


Fig. 229. Automat pentru aranjarea fiolelor în cutii. Lămurire în text

Unele întreprinderi şi firme de peste hotare folosesc metoda aplicării unor etichete pe fiole în stadiul final înainte de ambalare, mai ales în cazul sticlei colorată în brun.

Pe cutii se încleie eticheta ce poartă denumirea preparatului, volumul şi concentraţia soluţiei, numărul de fiole în cutie, seria preparatului, numerele analizelor chimice şi bacteriologice, de asemenea denumirea ministerului (departamentului), firma (asociaţia) şi semnul mărfii.

Există automate originale pentru aranjarea fiolelor de 1–2 ml în cutii de 50–100 fiole. Automatul (fig. 229) este alcătuit din maşinile de signat şi aranjat, asamblate între ele cu un buncăr intermediar de alimentare (18) şi montate pe o masă cu panou înclinat. Toba 2 primeşte fiolele din buncăr (1) şi le transmite tobei 9. Arcul 3 strînge fiolele la clişeu (4), care imprimă pe fiolă inscripţia cu vopsea ce se usucă uşor. Vopseaua se află în baia 8, de unde se ia cu valţul plutitor (7), se curăţă cu rola (6) şi prin valţul de transmisie (5)

se unge pe clişeu (4). Fiola signată nimereşte la buncărul intermediar (18), de aici este transportată spre împingătorul (16), care este mişcat de transportorul ciclic cu cuiburi (15). În momentul opririi transportorului, fiola se împinge în mecanismul de aruncare a ghidajului prismatic (17). În mecanismul de aruncare fiolele sînt fixate cu capilarele spre cutie (12) între o plancă imobilă (14) şi planca prismatică mobilă (13). Cutia (12) are două grătare (11), instalate unul deasupra altuia, cu găuri, numărul cărora corespunde numărului fiolelor de ambalat. Pe ghidajul transportorului (10) care lucrează ciclic se aduce cutia sub mecanismul de aruncare. În momentul stopării cutiei fiolele intră cu capilarele în orificiile ei. După ce un rînd de orificii este împlinit, cutia se mişcă la următorul rînd, apoi la al doilea, al treilea etc. pînă la umplere, după ce nimereşte la următoarea operaţie.

30.8. REGENERAREA SOLUŢIILOR DIN FIOLELE REBUTATE

Fiolele depistate la diferite stadii ale procesului tehnologic (umplere, sudare, sterilizare, rebutare) se culeg în jgheaburi aparte şi se transmit la regenerare. Regenerarea constă în aceea, că din fiole se scoate soluţia, care, după controlul analitic şi filtrare, se utilizează din nou.

Astfel, în principiu, am privit întregul ciclu tehnologic de preparare a soluţiilor înfiolate – de la începutul preparării soluţiilor injectabile pînă la cutiile cu producţia finită în fiole. Schema principală a acestui ciclu este prezentată în fig. 230.

30.9. CONTROLUL CALITĂŢII PREPARATELOR INJECTABILE

Controlul de calitate cuprinde cercetarea materiilor prime, a produsului în fazele intermediare de lucru şi controlul calităţii produsului finit.

Controlul materiilor prime se face după criterii generale întîlnite şi la alte grupe de preparate şi are la bază prevederile farmacopeii, ale documentelor tehnice de normare şi monografii temporare. Pentru unele substanţe sau solvenţi se urmăreşte şi controlul pirogenităţii. La produsele care se lucrează aseptic se folosesc materii prime sterile.

În timpul procesului de lucru controlul este o sarcină obligatorie de mare răspundere a oricărui producător. Fiecare fază de lucru presupune respectarea

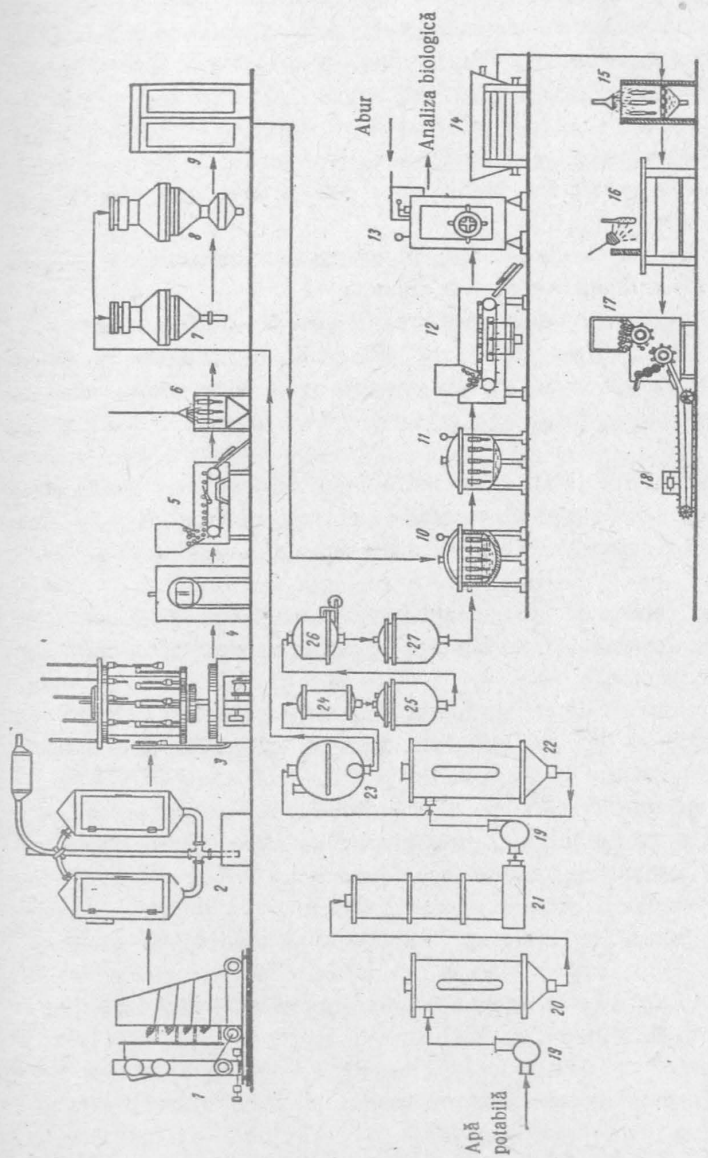


Fig. 230. Schema principală a înfiolării: 1 – calibrarea tuburilor; 2 – camera de spălare şi uscare a tuburilor; 3 – semiautomat pentru fabricarea fiolelor; 4 – cuptor pentru recoacerea fiolelor; 5 – automat pentru deschiderea fiolelor; 6 – spălarea exterioară a fiolelor; 7 – dispozitive pentru sonorizarea fiolelor; 8 – semiautomat pentru spălarea interioară sub vid; 9 – etuvă pentru uscarea fiolelor; 10 – aparat pentru umplerea fiolelor; 11 – aparat pentru suflarea soluţiei din capilare; 12 – automat pentru sudarea fiolelor; 13 – autoclavă sterilizatoare; 14 – baie pentru controlul etanşeităţii; 15 – spălarea cu duş a fiolelor; 16 – masa de control vizual al particulelor insolubile; 17 – automat pentru signarea fiolelor; 18 – linia de ambalare; 19 – pompa de apă; 20 – coloana de filtrare cu cationit; 21 – degazatorul carbonului dioxid; 22 – coloana de filtrare cu anionit; 23 – montejiu pentru apa demineralizată; 25 – reactor pentru prepararea soluţiilor injectabile; 26 – filtru cu presiune; 27 – colector pentru soluţia injectabilă purificată

cu stricteţe a anumitor reguli pentru ca produsul să nu aibă de suferit. Deşi probele la care pot fi supuse produsele finite sînt numeroase, nu în toate cazurile se pot depista defecţiuni ale modului de fabricaţie. De aceea se pune accentul din ce în ce mai mult pe aşa-numitul control integral al produsului,a cărui calitate este garantată de producător.

Controlul produsului finit cuprinde numeroase probe de natură fizico-chimică, biologică, microbiologică sau clinică.

Testele chimice se referă la identificarea şi dozarea substanţelor medicamentoase.

Testele biologice se execută pe animale pentru anumite produse,la care nu se poate face o determinare prin metode chimice.

Testele de sterilitate sînt executate după farmacopee, după normele prevăzute de monografia "Controlul sterilităţii" (FS. ed.XI, vol. 2, p. 187) care foloseşte anumite norme de cultură pentru a depista eventualele microorganisme.

Determinarea volumului fiolelor este o probă prevăzută de FS XI, vol. 2, p. 141.

Testul de claritate se referă la prezenţa impurităţilor insolubile. În afară de aceasta, soluţiile trebuie să fie transparente, în comparaţie cu apa pentru injecţii sau solvenţii corespunzători, dacă nu sînt alte cerinţe în monografia particulară.

Culoarea se cercetează prin compararea cu etaloane de culoare, în dependenţă de monografia "Determinarea culorii lichidelor" ori a cerinţelor monografiilor particulare.

Testul toxicităţii se determină după normele prevăzute de "Controlul toxicităţii" (FS XI, vol. 2, p. 182),conform cerinţelor şi dozelor-test, indicate în monografii particulare.

Controlul impurităţilor pirogene. Este o probă specifică care se aplică în mod obligatoriu la toate substanţele medicamentoase administrate parenteral cu volumul unei doze de 10 şi peste 10 ml, de asemenea la doze mai mici, cînd este indicaţia monografiei particulare.

Controlul se face conform monografiei "Controlul impurităţilor pirogene" (FS XI, vol. 2, p. 183) şi conform dozelor-test, indicate în monografiile particulare. Testul de depistare a substanţelor pirogene se practică pe iepuri de experienţă, selecţionaţi după anumite criterii.

În farmacopee este prevăzută metoda urmăririi temperaturii animalelor de experienţă după administrarea unui medicament injectabil. Testul prevede ca temperatura să nu se ridice mai sus de 0,6°C.

O altă metodă este urmărirea numărului de globule albe după injectare. La iepuri numărul de globule albe este în mod normal 11 000/ml şi scade după injectarea unui produs pirogen la 4 000/ml.

În ultimul timp s-a introdus testul Limulus, un test mai rapid. Se foloseşte un extract dintr-un crab marin *Limulus poliphemus,* care în prezenţa substanţelor hipertermizante se gelifiază. Testul nu este sigur, deoarece nu reacţionează la toate categoriile de impurităţi pirogene.

30.10. ANALIZA PARTICULELOR

Analiza particulelor străine se face în condiţiile prevăzute de controlul vizual al fiolelor. Încercarea de a realiza un control sistematic standardizat este greu de realizat. Analiza microscopică permite cunoaşterea numărului, mărimii şi naturii particulelor insolubile, deşi este o metodă greu de aplicat, poate fi utilă pentru supracontrol sau pentru a trage concluzii asupra sursei de impurificare.

Testele "Determinarea masei medii pentru substanţele medicamentoase solide", "Determinarea dozării uniforme", cît şi "Analiza suspensiilor parenterale" se fac conform monografiei particulare "Forme medicamentoase injectabile" (FS XI, vol. 2, p. 142–143).

30.11. NOMENCLATURA CONTEMPORANĂ A SOLUŢIILOR INJECTABILE ŞI PARTICULARITĂŢILE TEHNOLOGIEI LOR

Majoritatea soluţiilor înfiolate sînt destinate pentru injecţii. Din cele administrate extern pot fi menţionate soluţia de iod alcoolică 5% în fiole de 1 ml, soluţia de amoniac 10% cîte 1 ml şi soluţia de gramicidină C alcoolică 2% în fiole cîte 5 ml. Soluţiile de iod şi amoniac se prepară în condiţii obişnuite, cele de gramicidină – aseptic.

Aproape toate soluţiile injectabile reprezintă soluţii apoase ale substanţelor medicamentoase. De aceea, de regulă, se înfiolează în fiole de marca SN–1 şi SN–2.

Dacă la baza clasificării soluţiilor apoase injectabile va fi pus caracterul principal al calităţii – stabilitatea, atunci toate soluţiile pot fi împărţite în două grupe: 1) soluţii de substanţe medicamentoase, care la înfiolare şi stocare

nu cer o stabilizare specială; 2) soluţii de substanţe medicamentoase care la înfiolare şi stocare cer stabilizare şi alte forme de protecţie.

30.11.1. Soluţii apoase, înfiolate fără stabilizare

Vom reveni numai la unele preparate din această grupă, deoarece ele sînt descrise pe larg în farmacopeea în vigoare şi alte documente tehnice de normare.

Soluţiile de bemegridă şi cianocobalamină se prepară pe soluţie izotonică 0,9% natriu clorid cu scopul de a le izotoniza, soluţia de natriu arsenat – prin adaos de acid arsenic în raportul: 6,8 g natriu arsenat şi 1,6 g acid arsenic (în recalcul de 100% la 1 l soluţie).

Sînt particularităţi şi la prepararea soluţiei de calciu gluconat. Soluţia acestuia înainte de înfiolare se fierbe timp de 3 ore cu refrigerent ascendent. Prin fierberea îndelungată preparatul se purifică de impurităţi ale calciului oxalat, care de altfel va cădea în precipitat după sterilizare.

La stocare soluţia de bemegridă (mai ales la temperaturi joase) elimină în precipitat cristale de bemegridă. La încălzire pînă la 50°C cristalele se dizolvă.

Pentru a prepara soluţii stabile de eufilină (2,4%) se foloseşte preparat special pentru injecţii cu un conţinut de etilendiamină de 18–22 în loc de 14–18%, iar apa pentru injecţii se fierbe adăugător pentru a fi lipsită de carbon dioxid. Aceste particularităţi sînt necesare pentru a evita hidroliza eufilinei.

La majoritatea preparatelor din această grupă soluţiile se sterilizează cu vapori fluenţi la 100°C timp de 30 min. Regimul sterilizării altor preparate este următorul.

Soluţia de bemegridă – sterilizarea cu vapori sub presiune la 105–110°C timp de 30 min.

Soluţia de calciu clorid – sterilizarea cu vapori sub presiune la 120°C timp de 15–20 min. (sau cu vapori fluenţi – 30 min.) Soluţia de calciu gluconat – sterilizarea în autoclavă, la 110°C timp de o oră.

Soluţia de tiamină clorid poate fi sterilizată cu vapori sub presiune la 120°C, micşorînd astfel expoziţia pînă la 15 min.

Soluţia de glucoză cu albastru de metilen se sterilizează cu vapori fluenţi la 100°C o oră. Procesele de oxidare nu au loc în aşa soluţie, deoarece rolul antioxidantului îi revine albastrului de metilen, care posedă proprietăţi de oxido-reducere.

Soluţiile de hexametilentetramină la temperatura obişnuită sînt relativ stabile. La ridicarea temperaturii are loc hidroliza hexametilentetraminei, de

aceea soluţiile ei se prepară în asepsie, fără sterilizare. Preparatul folosit pentru injecţii trebuie să fie de calitate mai superioară decît cel farmacopeic (lipsit de amine, săruri de amoniu şi paraformă).

30.11.2. Soluţii apoase care necesită diferite forme de protecţie

Soluţiile substanţelor puţin stabile sînt înfiolate în curent de gaze inerte: azot, carbon dioxid, argon. Cînd înfiolarea se face cu seringa, fiolele înainte de umplere sînt suflate cu ajutorul seringii cu gaz inert.

Metoda înfiolării sub vid în mediu de gaz inert (bunăoară, CO_2) se utilizează după schema (fig. 231) propusă de F.A.Konev şi I.N.Kurcenko.

Preparatul cîntărit se dizolvă în apă pentru injecţii prin amestecarea pneumatică a carbonului dioxid, trecut prin soluţie în vasul (1). După aducerea la nominal, soluţia prin pompa (2) automat se trece în vas (4) prin filtrul HNIHFI (3). În vas (4) pe tot parcursul înfiolării se suflă carbon dioxid cu viteza de 1–1,5 l/min. Din vas (4) soluţia se trece nemijlocit în aparatul cu vid (5) pentru umplerea fiolelor. Casetele cu capilarele fiolelor îndreptate în jos se introduc în

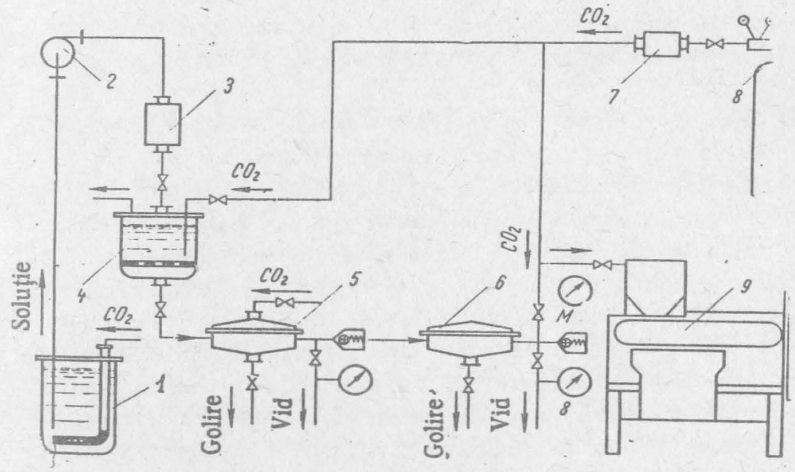


Fig. 231. Schema principială de înfiolare a soluţiilor injectabile în mediu de carbon dioxid. Lămurire în text

aparatul cu vid pentru umplere, în care se creează un vid de 53329–66661 N/m^2. După umplerea aparatului cu cantitatea necesară de soluţie cu ajutorul carbonului dioxid se stinge vidul şi fiolele se umplu cu soluţie. Apoi caseta cu fiole cu capilarele în sus se introduce în aparatul (6), unde sub presiunea carbonului dioxid de 1 atmosferă tehnică se împinge din capilare soluţia. Capilarele fiolelor se spală cu un duş de apă, apoi din nou se creează vid (presiune rezidual ă 666–1333 N/m^2), care se stinge cu CO_2. Cînd vidul în linie este de cca 21331,5 N/m^2, trebuie de 5–6 ori de creat şi de stins vidul cu carbon dioxid. În aparatul (6) se creează un surplus de presiune de CO_2 în valoare de 2 atmosfere tehnice, şi fiolele cu soluţia se menţin 2 min. La expirarea timpului presiunea se stinge, aparatul (6) se deschide şi fiolele se trec la semiautomatul (9) pentru sudare. Timpul sudării nu trebuie să depăşească 2 min. după extragerea fiolelor din aparatul (6). Astfel conţinutul carbonului dioxid deasupra soluţiei nu trebuie să fie mai jos de 90%. Conţinutul carbonului dioxid în fiole este mai stabil, dacă în timpul sudării în buncărul maşinii de sudare se creează un curent de gaz inert. F.A.Konev şi I.N.Kurcenko au demonstrat siguranţa protecţiei gazoaze pe exemplul soluţiilor oficinale de papaverină hidrocloridă, tiamină cloridă şi glucoză (40%) cu acid ascorbic (1%). Înainte de aceasta a fost stabilit că acidul ascorbic, acizii tartric şi clorhidric, natriul clorid, rongalita, natriul metabisulfit, EDTA de calciu şi natriu, tioureea, trilonul B nu stabilizează suficient preparatele prin înfiolarea lor după tehnologia clasică obişnuită. Eficace s-a dovedit a fi carbonul dioxid ca stabilizator, care asigură stabilitatea soluţiilor preparatelor sus-menţionate timp de 2 ani.

Protecţia cu aburi. Pe baza cercetărilor efectuate, F.A.Konev a elaborat o schemă principială de înfiolare în flux tehnologic continuu (fig. 232).

Fiolele după tăierea capilarelor (1) se cufundă deplin cu capilarele în sus în vasul (2) cu apă, înzestrat cu emiţători ultrasonori. Sub acţiunea ultrasonoră fiolele se umplu imediat cu apă şi tot aici se sonorizează adăugător. După aceasta fiolele se întorc în poziţia cu capilarul în jos şi se îndreaptă în cameră, unde mai întîi se spală exterior cu duşul (3), apoi prin condensarea vaporilor – suprafaţa interioară. În timpul ieşirii apei din fiole ultimele sînt supuse vibraţiilor (4). După spălare fiolele se îndreaptă în cameră pentru umplerea dozată cu soluţie prin condensarea vaporilor (5) şi sudare (6). Apa folosită la spălare se filtrează continuu (7) şi se reîntoarce în lucru. Înainte de sudare fiolele se răcesc niţel, pentru ca soluţia să fie înlăturată din capilare. După aceasta vîrful lor se cufundă în vasul cu masa plastică (6) şi imediat fiola se întoarce în pozi-

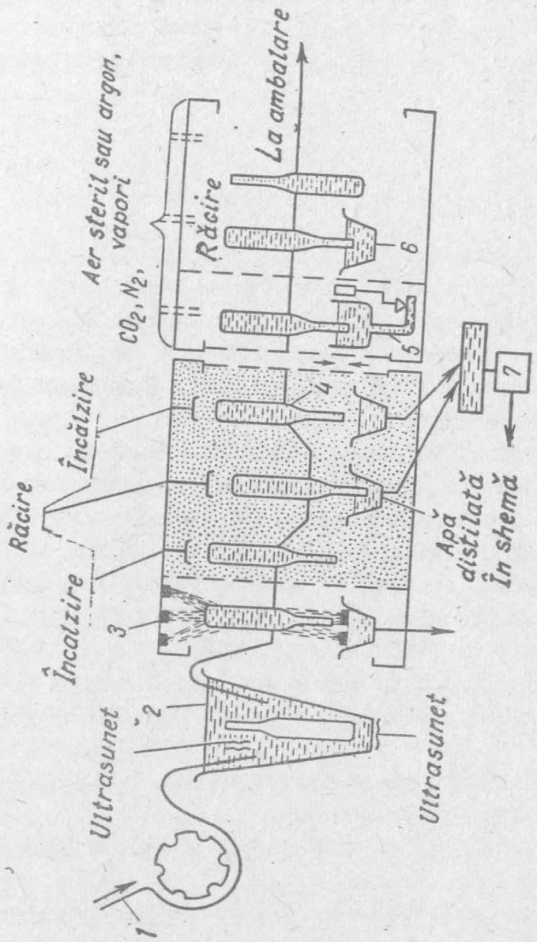


Fig. 232. Schema principială de înfiolare a soluţiilor injectabile pe baza metodei de condensare a vaporilor

ţia cu capilarul în sus. Picăturile masei plastice, menţinute pe vîrful capilarului, se răcesc şi se întăresc – fiolele se închid ermetic. Sudarea fiolelor poate fi efectuată prin metoda obişnuită şi în atmosferă de gaz inert sau vapori.

Avantajul acestei metode constă în crearea unui ciclu tehnologic unic pentru cele mai responsabile stadii de înfiolare (spălare, umplere, sudarea fiolelor) pe baza metodei condensării vaporilor, utilizînd şi alte principii eficace – ultrasunetul, vibrarea. De menţionat că procesele tehnologice pot fi efectuate practic în condiţii sterile. Pe baza tehnologiei propuse sînt construite aparate, mecanisme şi linii.

30.11.3. Soluţii cu stabilizatori

Stabilizator – acidul clorhidric. Soluţiile sărurilor alcaloizilor şi ale unor baze organice, după cum s-a mai menţionat, necesită stabilizarea cu acid clorhidric. Fiind formate din baze slabe şi acizi puternici, sărurile alcaloizilor în soluţiile apoase, de obicei, provoacă o reacţie slab acidă, care este condiţionată de hidroliza sărurilor alcaloizilor.

Pe măsura spălării sărurilor dizolvate din sticla silicată şi hidroliza lor concentraţia ionilor de hidrogen în soluţie începe să se micşoreze; totodată are loc acumularea ionilor de hidroxil, ca rezultat pH-ul soluţiei creşte. Procesul dat este activat prin sterilizarea posterioară şi la stocare. Dacă procesul nu va fi oprit, atunci bazele de alcaloizi acumulate în soluţie încep să cadă în precipitat. Totodată mediul bazic va duce la distrugerea alcaloizilor baze, care decurge diferit. De aceea la soluţiile sărurilor alcaloizilor trebuie de adăugat la vreme acid liber; atunci surplusul de ioni de hidrogen va micşora disocierea apei, va neutraliza hidroliza sărurilor şi astfel va îndrepta echivalentul reacţiei în stînga.

Prin adaosul acidului clorhidric se prepară soluţiile următoarelor săruri de alcaloizi şi ale unor baze organice (tab. 23).

Toate soluţiile enumerate se sterilizează cu vapori fluenţi la 100°C timp de 30 min.

În mod original se prepară soluţia de tetacină de calciu, utilizată în calitate de detoxicant.

Sarea dinatriu a EDTA se ia în recalcul după substanţă uscată. Ionul de calciu se introduce sub formă de calciu carbonat (34 g la 1 l). Acidularea se face cu 8 ml de acid clorhidric diluat.

Tabelul 23

Soluţia de acid clorhidric

Preparatul	Concentraţia, %	Volumul, ml	pH-ul soluţiei	Cantitatea acidului de 0,1M, ml/l
Atropini sulfas (A)	0,1	1	3,0–4,5	10
Cytitonum	0,15	1	7,0–7,5	55
Novocainum	0,25; 0,5;	1; 2	3,8–4,5	q.s. pînă la pH
	1,0; 2,0	5; 10	— " —	3,8–4,5
Omnoponum (A)	1	1	2,5–3,5	9,7–9,8
Strychnini nitras (A)	0,1	1	3,0–3,7	10
Tetacinum calcii	10	10; 20	5,0–7,0	8 ml HCl
Scopolamini hidrobromidum (A)	0,5	1	2,8–3,0	20

30.11.3.1. Stabilizarea cu acid clorhidric şi natriu clorid

Se foloseşte pentru soluţia de glucoză de 5%, 10%, 25% şi 40% pentru injecţii (cîte 10, 20, 25 sau 50 ml).

Soluţiile de glucoză sînt comparativ instabile la stocare îndelungată. Factorul primordial care determină stabilitatea glucozei în soluţie este pH-ul mediului. La pH de 1,0–3,0 se formează o aldehidă heterociclică – oximetilfurfurolul, care condiţionează colorarea soluţiei în galben. Între pH-ul 3,0–5,0 toate reacţiile de descompunere a glucozei sînt mai lente. O dată cu creşterea pH-ului (peste 5,0) mecanismul descompunerii se complică şi mai mult (ruperea lanţului glucozei şi formarea acizilor organici). În afară de aceasta, procesul descompunerii glucozei în soluţie se accelerează de urmele metalelor grele (Fe, Cu). Cu scopul măririi stabilităţii glucozei soluţiile ei preliminar sînt prelucrate cu cărbune activat (pentru o purificare de metalele grele şi de produsele descompunerii colorate a glucozei) şi se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0.

Tehnologia preparării soluţiei este următoarea. În apa pentru injecţii se dizolvă glucoza anhidră şi natriu clorid (la 1 l soluţie 0,26 g natriu clorid şi 0,1 N soluţie de acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0). Se încălzeşte soluţia pînă la fierbere şi se fierbe 15 min., apoi se răceşte pînă la 60°C, se prelucrează cu cărbune activat timp de 30 min. amestecînd-o şi se filtrează cărbunele cu filtrul Nutsche. Filtratul se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0, din nou se filtrează prin filtrul HNIHFI şi se dozează în fiole de sticlă neutră. Sterilizarea – cu vapori sub presiune la 119–121°C timp de 5–7 min.

30.11.3.2. Stabilizatorii natriul hidroxid şi natriul hidrocarbonat

Aceşti stabilizatori sînt folosiţi la înfiolarea soluţiilor sărurilor acizilor slabi şi bazelor puternice. Prin adăugarea bazelor se neutralizează reacţia de hidroliză a acestor săruri în soluţii apoase.

Soluţia de acid nicotinic 1% pentru injecţii (1 ml). Mediul acid al soluţiei se neutralizează prin adăugarea a 7 g de natriu hidrocarbonat la 1 l de soluţie; pH 5,0–7,0.

Soluţia de cafeină natriu benzoat de 10 sau 20% pentru injecţii (1 ml). Se stabilizează cu 4 ml de natriu hidroxid 0,1 N la 1 l soluţie; pH 6,8–8,5. Lista B.

Soluţia de natriu tiosulfat 30% pentru injecţii (5, 10 şi 50 ml). Se stabilizează cu 20 g natriu hidrocarbonat la 1 l soluţie; pH 7,8–8,4.

30.11.3.3. Stabilizatori antioxidanţi

Reacţia de oxidare (autooxidare) în soluţiile injectabile are loc sub acţiunea oxigenului din atmosteră. Ca rezultat în soluţii pot apărea aşa fenomene ca schimbarea culorii, căderea precipitatelor substanţelor nou-formate etc. Autooxidarea este caracteristică substanţelor care conţin atomi de hidrogen mobili, care sub acţiunea factorilor energic sensibili (lumină, căldură etc.) se desprind de la molecula substanţei, formînd aşa-numiţii radicali liberi.

Dinamica reacţiilor de autooxidare depinde de un şir de factori: pH-ul mediului, cantitatea oxigenului, acţiunea agenţilor de sensibilitate, prezenţa impurităţilor ce acţionează catalic. Alegerea unui pH optim, asigurarea protecţiei de lumină, micşorarea cantităţii de oxigen dizolvat în faza lichidă – iată metodele de protejare a substanţelor medicamentoase de autooxidare. După cum s-a menţionat mai sus, micşorarea cantităţii oxigenului dizolvat în mediul lichid se atinge de asemenea prin înfiolarea în mediu de gaze inerte şi vapori.

Se practică pe larg de asemenea folosirea aşa-numiţilor antioxidanţi: 1) reducători – substanţe cu un potenţial negativ de oxidoreducere; 2) catalizatori negativi.

Dintre agenţii de reducere fac parte: compuşi anorganici ai sulfului (sulfiţi şi pirosulfiţi), compuşi organici ai sulfului – substanţe ce conţin grupa hidrosulfidă SH (acidul $\mathcal{L}$-tiolactic, acidul tioglicolic, tioureea etc.), alcooli şi enoli (clorbutanolul, acidul ascorbic), fenoli (hidrochinona, pirogalolul) şi alte substanţe. Efectul antioxidanţilor se bazează pe aceea, că ei posedă atomi de

hidrogen mai mobili decît substanţele care trebuie să fie protejate de oxidare. Energia necesară pentru formarea radicalilor liberi din antioxidanţi este cu mult mai mică decît energia cheltuită la acest proces al substanţelor autooxidabile, iar radicalii liberi formaţi din antioxidant, adsorbind oxigenul, formează compuşi mai stabili. Energia eliberată în timpul descompunerii acestor forme peroxide stabile este cu mult mai mică decît cea eliberată de peroxizii obţinuţi din substanţa autooxidabilă. Astfel, această energie este insuficientă pentru a iniţia reacţii noi; reacţiile lanţ, care de obicei au loc la descompunerea peroxizilor, obţinuţi din substanţe autooxidabile, nu vor avea loc.

Catalizatorii negativi prezintă substanţe, ce formează compuşi complecşi cu ionii metalelor grele, care sînt catalizatori ai proceselor de oxidare. Dintre ei fac parte EDTA şi sărurile lui, 8-hidroxihinolina etc.

Mai jos vom lămuri particularităţile unor soluţii ale substanţelor medicamentoase din grupa dată.

Soluţia de adrenalină hidrotartrată 0,18% pentru injecţii (1 ml) şi soluţia de noradrenalină hidrotartrată 0,2% pentru injecţii (1 ml). Avînd în vedere instabilitatea soluţiilor apoase ale ambelor preparate, FS X propune pentru stabilizare de adăugat natriu metabisulfit (0,1%) şi natriu clorid (0,8%). Pentru prepararea soluţiilor stabile se foloseşte apă pentru injecţii proaspăt fiartă, din care este înlăturat oxigenul şi alte gaze. Prepararea soluţiilor trebuie efectuată în reactoare, care nu elimină în mediul lichid urme de fier sau alte metale grele. Filtrele de hîrtie preliminar se spală cu apă fiartă acidulată, apoi cu apă curată pentru injecţii. Soluţiile apoase ale acestor preparate sînt sensibile la lumină, de aceea ele se dozează în fiole de sticlă neutră brună; pH 3,0–4,5. Lista B.

Soluţia de etazol – natriu 10% sau 20% pentru injecţii (5 şi 10 ml); pH 7,0–8,5. În calitate de stabilizator FS X recomandă de adăugat la soluţie rongalită (0,5%), care asigură inoxidarea soluţiei. Se sterilizează cu vapori fluizi la 100°C timp de 30 min. Rongalita prezintă o substanţă cu proprietăţi de reducere puternic active.

Soluţia de novocainamidă 10% pentru injecţii (5 şi 10 ml); pH 3,8–5,0. Lista B. Pentru stabilizare se adaugă antioxidant – natriu metabisulfit (0,5%). Sterilizarea cu vapori acuţi la 100°C timp de 30 min.

Soluţia de vicasol 1% pentru injecţii (1 ml); pH 2,5–3,5. Soluţia se prepară cu antioxidanţi – natriu metabisulfit (0,1%) şi natriu bisulfit (0,2%). În afară de aceasta, în FS X se recomandă de adăugat 1,84 ml soluţie de acid clorhidric 0,1 N la 1 l. Se sterilizează cu vapori fluenţi la 100°C timp de 15 min.

Un exemplu de soluţie injectabilă folosită cu scop diagnostic este soluţia de bilignost 50% (20 ml); pH 7,0–8,0. Pentru prepararea soluţiei de bilignost de concentraţia 50% se iau (la 1 l soluţie) 373 g bilignost şi 123 metilglucamină. Stabilizarea cu soluţia de tetacin de calciu (2 ml la 1 l) şi 1 g de natriu hidrogenfosfat. Sterilizarea cu vapori acuţi la 100°C timp de 30 min. La stocare este posibilă căderea în precipitat a cristalelor. În aşa cazuri fiolele trebuie încălzite pe baia de apă. Dacă cristalele vor dispărea şi soluţia va deveni străvezie, iar la răcire pînă la 36–38°C cristalele nu vor apărea din nou, soluţia este aptă pentru administrare.

Soluţiile unor substanţe nu se sterilizează. În astfel de cazuri se limitează numai la adăugarea antioxidanţilor. Din grupa aceasta fac parte soluţiile preparatelor care sînt derivaţi ai fenotiazinei:

Soluţia de aminazină 2,5% pentru injecţii (1, 2, 5 şi 10 ml); pH 3,5–5,0. Lista B.

Soluţia de diprazină 2,5% pentru injecţii (2 ml); pH 3,9–4,9. Lista B.

Soluţia de imizină 1,25% pentru injecţii (2 ml); pH 3,7–4,5. Lista B.

În soluţiile apoase ale acestor substanţe cu scopul stabilizării se adaugă antioxidanţi după prescripţia: acid ascorbic 2 g, natriu sulfit anhidru – 1 g, natriu metabisulfit – 1 g şi natriu clorid – 6 g la 1 litru soluţie. Soluţiile de aminazină, diprazină, imizină posedă proprietăţi bactericide, de aceea nu e nevoie de sterilizare. Se prepară pe apă proaspăt fiartă pentru injecţii în asepsie.

Stabilizarea soluţiilor de aminazină şi diprazină se poate efectua cu rongalită şi natriu citrat. Rongalita (0,5%) asigură inoxidabilitatea soluţiei, iar natriul citrat (0,5%) – mărimea constantă a pH-ului 6,0–6,2. Soluţiile sînt valabile 5 ani.

Aminazina, diprazina şi imizina au acţiune iritantă şi pot provoca dermatite şi irita mucoasele. Cu substanţele date se poate lucra numai sub nişa de ventilare şi în mănuşi de cauciuc. La sfîrşitul lucrului mîinile se spală cu apă rece (acidulată) fără săpun.

30.11.3.4. Soluţii cu conservanţi

Din grupa aceasta fac parte soluţiile glicozidelor cardiotonice care pot hidroliza şi autooxida. Aşa procese, în mare măsură, se accelerează o dată cu creşterea temperaturii. De aceea pentru soluţiile glicozidelor cardiotonice uneori puţin se schimbă regimul sterilizării şi se folosesc conservanţi.

Soluţia de celanidă 0,02% pentru injecţii (1 ml). Un litru de soluţie conţine 148 ml etanol 95% şi 150 g glicerol. Sterilizarea cu vapori fluenţi la 100°C timp de 30 min.; pH 5,5–6,5. Lista A.

Soluţia de strofantină 0,05% pentru injecţii (1 ml). Conservarea cu 0,1% nipagină şi etanol 95% (20 ml la 1 l soluţie). Soluţiile, fiind mai puţin stabile, se tindalizează la 70°C cîte o oră de cîteva ori la un interval de 24 ore; pH 5,0–6,5. Lista A.

Soluţia de corgliconă 0,06% pentru injecţii (1 ml). Conservarea cu 0,4% clorbutanolhidrat, după ce se sterilizează la 70–80°C cîte o oră de două ori la un interval de 24 ore. Lista B.

30.11.3.5. Soluţii de substanţe ce au nevoie de protecţie combinată

Soluţiile unui şir de substanţe nu pot fi stabile îndeajuns, atunci cînd la prepararea lor se foloseşte numai o metodă de protecţie. În aşa cazuri se trece la forme combinate. Combinarea factorilor de stabilizare poate fi diferită.

Soluţia de natriu sulfacil 30% pentru injecţii (5 ml). Stabilizarea cu soluţie de natriu hidroxid 1 N pînă la pH 7,5–8,5 şi natriu metabisulfit (3 g la 1 l soluţie). Sterilizarea cu vapori fluenţi – 30 min.

Soluţia de adrenalină hidrocloridă 0,1% pentru injecţii (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista B. În calitate de solvent se foloseşte soluţia de acid clorhidric 0,01 N. Soluţia este izotonizată cu 0,8% natriu clorid. Ca antioxidant se ia 0,1% natriu metabisulfit. Conservarea – cu 0,5% clorbutanolhidrat. Înfiolarea se face în asepsie. Fiolele de culoare brună.

Soluţia de morfină hidrocloridă 1% pentru injecţii (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista A.

Trebuie de menţionat unele particularităţi la prepararea soluţiei de morfină. Proprietăţile principale ale morfinei, după cum se ştie, depind de prezenţa în moleculă a azotului terţiar. În molecula morfinei există grupa liberă fenolică, care condiţionează oxidarea uşoară a preparatului de către oxigenul aerului. Astfel se formează un compus toxic oxidimorfina. Cu scopul de a preîntîmpina oxidarea morfinei soluţiile ei se înfiolează în mediu de gaz inert (CO_2). Oxidarea morfinei, în mare măsură, depinde de pH-ul mediului. În soluţiile acide procesul oxidării încetineşte, de aceea pentru stabilizare farmacopeea recomandă de adăugat soluţia de 0,1 N de acid clorhidric (10 ml la 1 l de soluţie). Soluţia se filtrează, se toarnă în fiole de sticlă neutră în curent

de carbon dioxid şi se sterilizează, cum a fost arătat mai sus, cu vapori fluenţi la 100°C 30 min.

Soluţia de izoniazidă 10% pentru injecţii (5 ml) cu scopul măririi stabilităţii trebuie înfiolată în mediu de carbon dioxid cu adaos de metionină (0,1%).

Soluţia de acid ascorbic 5% pentru injecţii (1, 2, şi 5 ml). Datorită prezenţei în molecula acidului ascorbic a grupei enole, el are proprietăţi puternice de reducere şi de aceea în soluţii sub acţiunea oxigenului se oxidează uşor, transformîndu-se în acid dihidroascorbinic. În soluţii acide la un pH 1,0–4,0 acidul ascorbic se descompune cu formarea aldehidei furfurol, care condiţionează culoarea gălbuie a soluţiilor descompuse. De aceea soluţiile acidului ascorbic se prepară în prezenţa natriului hidrocarbonat, care se adaugă pînă la pH 6,0–7,0 (se formează sarea acidului ascorbic – natriu ascorbinat). În calitate de antioxidanţi se folosesc natriul sulfit (1%) şi înfiolarea în curent de carbon dioxid. Sterilizarea – cu vapori fluenţi la 100°C 15 min.

30.11.4. Soluţii injectabile ale substanţelor radioactive

Soluţiile injectabile ale substanţelor radioactive cu ioni marcaţi prezintă preparate farmaceutice radioactive, organice sau neorganice, în componenţa cărora în calitate de "semn" sînt incluşi nuclizi radioactivi. Asemenea soluţii se numesc preparate radioactive farmaceutice (PRF).

Denumirea PRF este alcătuită din denumirea substanţei, pe baza căreia este creat preparatul, şi a radionuclidului, cu care este marcată această substanţă. Bunăoară, proteinele marcate cu tehneţiu (99 talbumin), albumina, marcată cu iod (1251 – albumin).

PRF pot fi atît diagnostice, cît şi curative.

Cu scop diagnostic indicatorii radioactivi pentru prima dată au fost folosiţi în 1927 (Blumgart şi Veiss), iar din anii 1940 radionuclizii au început să fie folosiţi sistematic în medicină.

PRF diagnostice trebuie să aibă o limită optimă de energie Υ-iradiere, egală cu 100–200 keV (kiloelectron-volt). La unităţi mai mici de energie se măreşte absorbţia ei de către ţesuturi. O dată cu mărirea energiei se micşorează eficacitatea înregistrării iradierii.

PRF curative conţin un nuclid, care posedă β-iradiere, şi care dă posibilitate de a concentra acţiunea lui în zona patologică la destrucţia minimă a ţesuturilor.

Folosirea PRF diagnostice se bazează pe principiul indicării compuşilor chimici radioactivi. Încorporînd în componenţa compuşilor chimici radionuclizii, ultimii nu schimbă componenţa lor, însă permit a urmări mişcarea PRF în organism prin înregistrarea externă a radiaţiei. Radionuclizii permit a studia direct procesele fiziologice şi biochimice, fără a încălca decurgerea lor naturală.

Actualmente se folosesc mai mult de 50 PRF cu scop diagnostic, majoritatea cărora sînt administrate subcutanat şi intramuscular. Cercetările în acest domeniu continuă.

Folosirea PRF terapeutice se bazează pe distrugerea ţesuturilor patologice prin iradierea lor. Principalul în cazul dat este problema concentrării PRF în zona patologică, ce se atinge ori prin absorbţia lui selectivă ori,de exemplu, prin administrarea lui direct în locul patologic. Se folosesc pe larg circa 5 preparate radioactive terapeutice, care se administrează sub formă de injecţie în ţesuturi, vasele limfatice şi intravenos. Acestea sînt coliatul (şi alte soluţii coloidale) marcat cu itrii 90, (^{90}It-coliat), soluţia coloidală marcată cu aur (^{190}Au-soluţie coloidală), soluţia de natriu iodid marcată cu iod (^{131}J-soluţie de natriu iodid) ş. a.

Utilizarea PRF este admisă numai în secţii speciale radiodiagnostice prin asigurarea regulilor de securitate radioactivă atît în privinţa personalului medical, cît şi a mediului ambiant.

PRF destinate pentru administrarea parenterală sînt supuse unui control strict. Ele trebuie să fie sterile şi să aibă nivelul corespunzător de puritate chimică, radiochimică şi radionuclidă.

În practica farmaceutică se folosesc următoarele metode de sterilizare.

Sterilizarea cu vapori este folosită pentru soluţiile apoase etanşate în recipientele în care soluţia va fi mai departe transportată şi stocată. Pentru sterilizare sînt de ajuns 30 min. la 115°C sau 15 min. la 121°C. Substanţele termolabile, cum sînt,de exemplu, proteinele, nu se pot steriliza în autoclave.

Sterilizarea cu căldură uscată se efectuează la 160°C timp de o oră. Metoda numai în unele cazuri este folosită la PRF, însă este bună pentru sterilizarea vaselor de sticlă.

Sterilizarea prin filtrare. Se folosesc filtre din celuloză sau policarbonat cu dimensiunile porilor 120–450 nm. Pentru PRF mai preferată este filtrarea sub vid în condiţii aseptice.

Sterilizarea radioactivă cere iradierea în doze 2,5–3 megarad (25–30 kGr), are întrebuinţare limitată în radiofarmaceutică. Metoda este bună pentru sterilizarea seringilor plastice unidoze şi a altor materiale analogice, folosite pentru obţinerea PRF.

Pirogenele nu pot fi separate sau descompuse complet nici printr-o metodă de sterilizare, de aceea apirogenitatea este asigurată prin folosirea reagenţilor

apirogeni, solvenţilor şi a vaselor şi respectarea cerinţelor corespunzătoare la producerea preparatelor injectabile.

Puritatea chimică înseamnă, ce parte din substanţa de bază există în preparatul formei chimice cerute.

Puritatea radiochimică este partea radionuclidului, aflat în formă necesară chimică, de exemplu, în ^{1311}J-ghipuran. Folosit cu scopul cercetării funcţiilor rinichilor,nu mai puţin de 98% ^{1311}J trebuie să fie în formă de ghipuran marcat. Determinarea purităţii radiochimice se efectuează cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie fină, schimbului de ioni sau al gelcromatografiei, care permite de a separa diferite forme chimice de radionuclid. Deseori un astfel de control cere numai cîteva minute.

Puritatea radionuclidă este partea generală activă a preparatului înnoită cu radionuclidul necesar. Impurităţile radionuclide pot crea supradozarea nedorită şi radiaţia organismului bolnavului, micşorînd exactitatea şi distorsionînd rezultatele experimentului. Prezenţa lor se controlează prin metodele gamaspectrometrice.

Necesitatea preparării urgente a PRF de înaltă calitate, care ar fi administrate fără controlul chimic şi biologic, a dus la crearea unor seturi de reagenţi. Ultimii conţin toate ingredientele neradioactive necesare pentru aceasta în stare sterilă şi se supun analizei depline pînă la utilizarea lor.

Prepararea PRF pe baza unui astfel de set de reagenţi cere, de obicei, nişte manipulări simple, care trebuie să fie efectuate prin respectarea regulilor aseptice.

Principiile care stau la baza creării şi folosirii seturilor de reagenţi, sînt ilustrate prin exemplul următor.

Setul pentru soluţia coloidală ^{99}Te este alcătuit din trei flacoane cu reagenţi apirogeni steriii. Flaconul *A* conţine natriu tiosulfat şi gelatină, *B* – soluţia de acid şi *C* – soluţia tampon. Pentru prepararea soluţiei coloidale flaconul *A* se introduce într-un conteiner de plumb, dopul lui se prelucrează cu un antiseptic şi se adaugă la el 5 ml de eluat steril din generatorul ^{99}Te. Amestecul se agită timp de 10–15 sec., din flaconul *B* se adaugă 1 ml acid, din nou se agită (10–15 sec.) şi se introduce flaconul *A* în baia de apă fierbinte pe 5 min., apoi în timpul următoarelor 5 min. se răceşte în apă la temperatura camerei. În sfîrşit, din flaconul *C* se adaugă 1 ml soluţie tampon şi peste 15 sec. de agitare preparatul este gata pentru administrare. Principiul setului este bazat pe descompunerea tiosulfatului sub acţiunea acidului şi formarea particulelor coloidale ale sulfului, pe care se adsoarbe ^{99}Te. Gelatina are rolul de stabilizator al sistemului coloidal.

PRF nimeresc la consumator în stare sterilă. Prepararea fiecărei porţii de PRF pentru administrarea intravenoasă se efectuează sub un control radiometric prin respectarea regulilor aseptice şi antiseptice. PRF sînt administrate în organism în cantităţi reglementate strict, care asigură garanţia rezultatelor la o radiaţie minimă, care nu va depăşi limitele dozelor de radiaţie permise.

30.11.5. Produse uscate în fiole

O serie de antibiotice, derivaţi arsenicali, hormoni hipofizari, enzime, care se descompun în prezenţa apei, se condiţionează sub formă uscată în flacoane speciale cu gît larg şi dop de cauciuc. Dizolvarea se face în momentul administrării lîngă patul bolnavului. De asemenea o serie de produse opoterapice se deshidratează, se usucă sub vid şi se livrează în stare uscată în fiole.

O altă metodă este liofilizarea unor soluţii în fiole care se închid. Alte exemple se întîlnesc la preparatele de plasmă, uree etc.

30.11.6. Preparate parenterale cu acţiune prelungită

Preparatele medicamentoase de uz parenteral cu acţiune prelungită (depo) se administrează în majoritatea cazurilor intramuscular şi uneori subcutanat. Substanţa activă cedează treptat, produce efectul terapeutic prevăzut într-o perioadă de timp mai lungă.

Preparatele parenterale cu acţiune prelungită sînt avantajoase, deoarece administrarea se face cu frecvenţa redusă şi efectul acţiunii este asigurat. Ca dezavantaj se poate aminti sensibilizarea eventuală la locul de injectare.

În locul injectării se formează un depozit care asigură o concentraţie uniformă. Injectarea intramusculară profundă în regiunea lombară este practicată atît pentru preparate hidrofile, cît şi pentru cele lipofile. Sub formă de injecţii subcutanate nu pot fi administrate decît preparate apoase.

Modul de acţiune este determinat de calea de administrare, de compoziţia medicamentului şi de farmacocinetica substanţei active.

Irigarea locului de injectare are un rol important. Astfel, medicamentele sînt cedate mai repede dintr-un ţesut muscular gras la care irigarea este mult mai redusă. Cînd trecerea în circulaţia generală se face prin limfă, efectul este întîrziat datorită fluxului mai lent al sistemului limfatic. Este cazul medicamentelor cu greutate moleculară mare. Dintre factorii fiziologici care influ-

Com. 178

enţează ritmul de cedare se pot menţiona: starea ţesutului la locul de injectare, felul maladiei, vîrsta pacientului.

Trecerea în circuitul sanguin este determinată de o serie de proprietăţi fizico-chimice ale substanţei medicamentoase cum sînt: solubilitatea, mărimea moleculei, comportarea la difuziune, pH-ul. Formularea preparatului va ţine seama de stabilirea unei mărimi optime a particulelor suspendate, de concentraţia substanţei active, de alegerea vehiculului şi a substanţelor ajutătoare.

Clasificarea preparatelor parenterale cu acţiune prelungită în dependenţă de forma galenică este următoarea:

– suspensii de substanţe active greu solubile în vehicule apoase;

– soluţii de substanţe active în vehicule hidrofile sau lipofile, care produc întîrzierea difuziunii în ţesuturi;

– suspensii de substanţe greu solubile în vehicule care întîrzie cedarea (suspensii uleioase, suspensii cu hidrogeluri sau lipogeluri);

– implante.

30.11.7. Suspensii apoase

Suspensiile apoase ale unor substanţe greu solubile trebuie să îndeplinească o serie de condiţii: mărimea particulelor între 5 şi 80 μm; omogenizarea prin agitare să fie obţinută în cîteva secunde; preparatul trebuie să poată fi administrat cu acul de seringă; stabilitatea în timpul stocării.

Suspensiile injectabile pot conţine sub 0,5%, între 1 şi 5 şi peste 5% substanţă activă.

Suspensiile care conţin sub 1% substanţă activă se prepară destul de dificil. Cele mai cunoscute sînt suspensiile cu insulină, ACTH şi hidrocortizon.

Preparatele cu insulină pot avea acţiune medie (14–24 ore) sau lungă (36 ore). Acestea conţin insulină cuplată cu zinc sau sulfat de proteină şi se obţin prin procedee speciale.

Suspensiile care conţin între 1 şi 5% substanţă activă se obţin din microcristale de mărime determinată. Alegerea metodei de precipitare este esenţială. Vehiculul conţine agenţi de suspendare, umectanţi, pectizante, coloizi protectori şi conservanţi.

Suspensiile cu peste 5% substanţă activă se prepară cu atenţie. Alături de problemele obişnuite se ia în consideraţie vîscozitatea crescută datorită concentraţiei ridicate de substanţă insolubilă care poate îngreuia administrarea. Cînd cantitatea de substanţă depăşeşte limitele convenabile, substanţa

activă este condiţionată separat de vehicul în flacoane sau fiole separate sau fiole cu două compartimente. Dispersia se face înainte de injectare. În acest fel nu mai apar mici dificultăţi în ce priveşte stabilitatea în timpul stocării. Antibioticele care sînt instabile în mediu apos se prelucrează în acest mod. Ca vehicule se folosesc soluţiile fiziologice de natriu clorid sau soluţii-tampon, care conţin şi substanţe antiseptice.

30.11.7.1. Soluţii în vehicule hidrofile sau lipofile cu difuziune lentă în ţesuturi

Prelungirea acţiunii unor soluţii apoase poate fi realizată prin adaosul de substanţe macromoleculare. Datorită creşterii vîscozităţii vehiculului, difuziunea substanţei din depozitul aflat la locul de injectare este mult mai lentă. Ritmul de cedare este influenţat de mărimea moleculei şi concentraţie, caracterul ionogen al substanţei active şi al aditivilor, valoarea pH-ului. Pentru prelungirea acţiunii se folosesc natriul carboximetilceluloza pentru ACTH şi heparina, polivinilpirolidona pentru procaină cloralhidrat şi insulină, gelatina pentru ACTH.

O altă metodă de întîrziere a difuziunii medicamentelor în organism este folosirea unui solvent lipofil. Soluţiile injectabile uleioase ale hormonilor steroizi şi mai ales esterii acestora sînt exemplele cele mai frecvente. Solubilitatea redusă în apă a substanţei active şi hidrofobia vehiculului duc la cedare lentă. Ca solvenţi se utilizează uleiurile vegetale sau produse lipofile neutre semisintetice sau sintetice, etil oleatul etc., descrise mai sus.

Substanţele medicamentoase, aflate în fiole sub formă de soluţii uleioase, nu cer stabilizare, deoarece nu reacţionează cu sticla şi deci influenţa lor se exclude.

În legătură cu aceasta soluţiile uleioase pot fi livrate în fiole, preparate, bunăoară din sticlă mai puţin rezistentă chimic (AB–1). Cerinţa de asepsie rămîne în vigoare.

Dizolvarea preparatelor se face în ulei cald (40–50°C), preliminar sterilizat. La umplere există pericolul de a murdări capilarul cu ulei, care la sudare va arde. De aceea soluţia trebuie să fie dozată cu seringa. Nomenclatura soluţiilor uleioase cuprinde:

1) Sol. Camphorae oleosa 20% pro injectionibus (1,2 ml);

2) Sol. Dezoxicorticosteroni acetatis oleosa 0,5%;

3) Sol. Progesteronae oleosa 1% aut 2,5% pro injectionibus (1 ml);

4) Sol. Synoestroli oleosa 0,1% aut 2% pro injectionibus (1 ml);
5) Sol. Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus (1 ml);
6) Sol. Testosteroni oleosa pro injecţionibus (1 ml);
7) Sol. Tocoferoli acetatis oleosa 5%, 10% aut 30% pro injectionibus (1 ml).

Soluţiile de camfor, dezoxicorticosteron proprionat se sterilizează cu vapori fluenţi la 100°C o oră, iar soluţiile celorlalte preparate – în autoclavă la 110°C timp de 30 min.

30.11.7.2. Suspensii uleioase şi suspensii
în geluri hidrofile sau lipofile

Asocierea unui medicament greu solubil în apă cu vehicule care încetinesc difuziunea duce la o cedare foarte lentă. La suspensiile uleioase cedarea depinde de mărimea şi forma particulelor şi de vîscozitatea uleiului. O mărire a vîscozităţii se realizează cu 2% aluminiu stearat. Prin încălzire la 130°C şi răcire rapidă se formează un gel tixotrop care prin agitare se fluidifică.

Dintre suspensiile uleioase industria medicală produce bijochinola *(Bijochinolum)* care reprezintă suspensia de 8% chinină iodvismutat, şi bismoverola *(Bismoverolum)* – suspensia sării bazice de monovismut a acidului tartric. Suspensiile se prepară în ulei steril filtrat în asepsie. Nu-i nevoie de sterilizat.

30.11.8. Implante

Comprimatele constituite din substanţă activă şi aditivi biodegradabili, introduse sub piele, sînt preparate cu acţiune prelungită aplicate pentru administrarea unor hormoni.

Recent au fost elaborate implante care nu degradează folosind polimeri insolubili. Se foloseşte un derivat de silicon de consistenţă semisolidă în care se dispersează substanţa activă. Preparatul se introduce în capsule gelatinoase mici care se implantează sub piele. Cu astfel de produse se obţin o difuzie controlată şi o concentraţie sanguină constantă, posibilitatea de a administra implantul acolo unde este necesar, pentru a intensifica acţiunea şi a reduce efectele secundare şi posibilitatea de a îndepărta medicamentul, dacă este cazul. Inconvenientul cel mai important constă în necesitatea de a scoate capsula după epuizarea substanţei active. De aceea s-au obţinut şi sisteme complet biodegradabile folosind o matriţă dintr-un polimer al acidului lactic.

30.11.9. Perfuzii

Perfuziile sînt preparate parenterale lichide, sterile, care se administrează intravenos în volume mari, picătură cu picătură cu ajutorul unor dispozitive speciale.

Se folosesc îndeosebi soluţii apoase care pot fi vehiculate uşor în circuitul sanguin şi asimilate de organism. În mod excepţional se folosesc emulsii nutritive de tipul U/A. Administrarea perfuziilor duce la un efect sistemic direct,putîndu-se asigura nivelul sanguin dorit. Toleranţa medicamentelor este, în general, mai bună, comparativ cu alte forme de administrare.

Deoarece utilizarea perfuziilor a dat posibilitate de a salva viaţa multor bolnavi aflaţi în stare critică, consumul preparatelor perfuzabile a crescut în ultimul timp. Circa 40% din preparatele folosite în spitale sînt perfuziile. Soluţiile parenterale de mare volum sînt indicate mai ales pentru înlocuirea lichidelor pierdute şi pentru a reface homeostaza organismului.

Tratamentul cu ajutorul perfuziilor intravenoase, indispensabil pentru anumiţi bolnavi, este un mijloc temporar de tratament, care se aplică, de obicei, cînd administrarea prin alte căi este neeficientă. Exemplele cele mai frecvente sînt: înlocuirea unor pierderi masive de sînge ca urmare a unor hemoragii grave sau a unor intervenţii chirurgicale majore, restabilirea electroliţilor şi nutriţia parenterală totală.

Perfuziile pot să prezinte o serie de inconveniente: apariţia de tulburări cardiovasculare şi pulmonare datorită volumului mare de lichide care se aplică; sclerozarea venelor şi apariţia tromboflebitelor; riscul infecţiei datorită administrării unei soluţii contaminate sau unei injectări incorecte.

Între preparatele injectabile şi perfuzii există o serie de diferenţieri.

Perfuziile se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanţele sînt dispersate molecular, coloidal şi mai rar sub formă de emulsie, în timp ce medicamentele injectabile pot avea ca vehicul, în afară de apă, uleiul de floarea-soarelui, diverşi dizolvanţi organici, iar substanţele pot fi dispersate şi sub formă de suspensii.

Perfuziile se prepară şi se administrează în volume mari, de la 100 ml pînă la cîţiva litri, în timp ce medicamentele injectabile se administrează în volume de la 1 pînă la 20 ml. Administrarea perfuziilor se face numai în spitale.

Perfuziile se administrează intravenos şi foarte rar intraarterial sau peritoneal, în timp ce medicamentele injectabile se administrează intravenos, intravascular, intradermic, intrarahidian. Durata de administrare a perfuziilor este de la 30 min. pînă la cîteva ore,în funcţie de volum, în timp ce medicamen-

tele injectabile se administrează în cîteva secunde sau minute. Spre deosebire de soluţiile injectabile, la care administrarea se face cu seringa, perfuziile se administrează cu dispozitive speciale, denumite perfuzoare.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă un pH apropiat de 7,4 şi o compoziţie ionică aproape identică cu lichidele organismului, în timp ce la medicamentele injectabile aceste condiţii nu sînt absolut necesare.

La prepararea perfuziilor nu este admisă folosirea conservanţilor.

Perfuziile se obţin atît industrial, cît şi în farmacii.

In general, prepararea perfuziilor se face respectînd aceleaşi reguli ca şi pentru soluţiile injectabile. Operaţiile de preparare se efectuează fără întreruperi. Anumite particularităţi apar datorită volumului mare de soluţii cu care se lucrează.

Introducerea unor cantităţi mari de soluţie în circuitul sanguin fără perturbări presupune realizarea unor soluţii cu proprietăţi fizico-chimice cît mai apropiate de cele ale sîngelui.

O problemă deosebit de importantă este filtrarea, sterilizarea preparatelor şi lipsa pirogenelor. Perfuziile trebuie să se filtreze pînă la îndepărtarea impurităţilor şi se introduc în recipiente gradate de sticlă sau din material plastic. Recipientele de sticlă se închid cu dopuri de cauciuc peste care se aplică de obicei o garnitură metalică. Recipientele din material plastic se închid prin termosudare.

Soluţiile pentru perfuzii trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie.

Emulsiile perfuzabile trebuie să aibă un aspect omogen, diametrul particulelor nu trebuie să depăşească 1 μm şi să-şi păstreze stabilitatea la temperaturi cuprinse între 4 şi 25°C.

Pentru asigurarea nutritivă a celulelor organismului şi crearea unui potenţial de oxido-reducere necesar perfuziile de obicei conţin glucoză.

Pentru a apropia şi mai mult perfuziile de plasma sanguină, după proprietăţile fizico-chimice, lor li se adaugă unele substanţe macromoleculare, pentru a face vîscozitatea echivalentă celei sanguine.

Deci, în calitate de perfuzii se folosesc lichide, care posedă atît acţiune selectivă, cît şi generală asupra organismului bolnavului. Unele din ele servesc de obicei pentru: a) a compensa volumul sîngelui circular, b) a asigura necesitatea bolnavului în apă şi electroliţi, c) a conduce materialele plastice – aminoacizii substituenţi şi nesubstituenţi, d) surse de asigurare a consumului energetic.

Cu scop dezintoxicant se administrează aşa preparate ca hemodeza, neocompensanul, peristonul. Conform clasificării, după principiul funcţional,

lichidele substituente ale sîngelui se împart în şase grupe:

1) hemodinamice (antişoc) – pentru tratarea şocului de diferită proveniență şi normalizarea dereglării hemodinamice (dextranul, poliglucina, reopoliglucina, gelatina);

2) dezintoxicante – pentru tratarea intoxicaţiilor de diferită etiologie (PVP, PVS, hemodeza, polideza);

3) preparate pentru alimentarea nutritivă (hidrolizatul de cazeină, hidrolizina şi aminopeptida, poliamina);

4) perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidric, acidobazic sau ionic al organismului: soluţia izotonică de natriu clorid, perfuzia Ringer, perfuzia Ringer-Lokk, lactasolul, acesolul, manitolul, sorbitolul, soluţia Gartmann, soluţia Batler, soluţia Darrou etc.;

5) perfuzii substituenţi ai sîngelui cu funcţia de transport al oxigenului (fluorura de carbon);

6) perfuzii substituenţi ai sîngelui avînd acţiune complexă.

Cerinţele faţă de perfuzii se împart în generale şi pentru grupa dată.

Cerinţele generale: ele trebuie să se elimine deplin din organism fără a trauma ţesuturile şi nedereglînd funcţiile organelor interne sau să fie metabolizate de sistemele enzime; proprietăţile lor fizico-chimice trebuie să fie constante; preparatele nu trebuie să ducă la sensibilizarea organismului fiind administrate repetat; trebuie să fie apirogene, sterile, stabile la stocare şi să nu fie toxice.

Cerinţele înaintate la diferite grupe:

Substituenţii de sînge cu acţiune hemodinamică (antişoc) trebuie să fie reţinuţi în albia sanguină, să restabilească presiunea sanguină, să îndeplinească rolul proteinelor plasmei pentru restabilirea echilibrului hidric, acido-ionic al organismului şi apoi treptat se elimină din organism.

Crearea substituenţilor de sînge pe baza dextranului (a. 1943) a fost un eveniment remarcabil în perfuziologie. Soluţiile de dextran au fost aprobate unanim ca înlocuitori de sînge cu acţiune activă hemodinamică. Dextranul este un polimer macromolecular al glucozei, care se formează din zaharoză în urma fermentării cu bacteriile genului *Dextranicus*. Prin aceasta se formează aşa-numitul dextran natural cu masă moleculară de cîteva sute de milioane. Pentru obţinerea soluţiilor de dextran cu masa moleculară 30 000–60 000, bune pentru administrarea clinică, produsul iniţial se supune hidrolizei acide.

Actualmente preparatele dextranului sînt răspîndite pe larg în diferite ţări ale lumii: macrodexul (Suedia), dextranul (Polonia), hemodexul, hemodexul–70

(Bulgaria), intradexul şi dextravenul (Marea Britanie), oncovertinul (Germania) şi în Rusia pe baza dextranului – poliglucina şi micromolecular – reopoliglucina.

Poliglucina – preparat steril antişoc substituent al plasmei. Se livrează în formă de soluţie şi în stare uscată, este lipsit de proprietăţile toxice şi pirogene. Poliglucina lichidă reprezintă o soluţie de 6% dextran cu masa moleculară 60 000 ± 10 000 în soluţia izotonică de natriu clorid.

În soluţie aceasta prezintă un lichid incolor sau puţin gălbui fără miros. Vîscozitatea relativă la 20°C de la 2,8–4,0; pH-ul 4,5–6,5.

Livrarea – în flacoane închise etanş din sticlă SN–2 cîte 400 ml. Conservarea – la temperatura camerei. Termenul valabil al unei serii 5 ani. În cazul dezetanşeităţii, apariţiei opalescenţei şi a precipitatului preparatul nu poate fi administrat. Poliglucina îngheţată şi dezgheţată nu-şi pierde proprietăţile curative şi este aptă pentru întrebuinţare, dacă nu-i dereglată etanşarea ambalajului.

Reopoliglucina este un preparat al dextranului micromolecular, analogic celui suedez reomacrodex. El reprezintă o soluţie coloidală de 10% a dextranului parţial hidrolizat cu masa moleculară 30 000–40 000 în soluţia de natriu clorid izotonică. Preparatul este un lichid incolor sau slab gălbui. Vîscozitatea relativă 4,0–5,5; pH-ul soluţiei 4,0–6,5. Preparatul este steril, netoxic şi lipsit de substanţe pirogene. Livrarea – în flacoane cîte 400 ml.

Dintre alte preparate antişoc înlocuitoare de sînge, însă după acţiune mai slabe decît poliglucina, dar care au întrebuinţare, pot fi numite preparatele gelatinei, conservate în stare lichidă la temperatura camerei: Plasmagel (Franţa), Gemogel (Germania) şi preparatul din Rusia Gelatinol (a. 1962). El reprezintă o soluţie de gelatină parţial hidrolizată în soluţie izotonică de natriu clorid. Acesta este un lichid transparent de culoarea chihlimbarului, spumos puternic la agitare. Vîscozitatea relativă – 2,4–3,5. Conţinutul azotului general în gelatinol 1,1–1,5%, azotului peptidelor – 0,9–1,1%. Preparatul nu formează gel la temperatura mai sus de 40°C. După componenţa sa gelatinolul este un preparat polidispers – conţine peptide de greutate moleculară diferită 5 000–100 000. Greutatea moleculară medie a gelatinolului – 20 000 ± ± 5 000. Preparatul nu conţine aminoacizi liberi, pH-ul în limitele 6,8–7,4. Greutatea specifică 1,033–1,034.

Preparatul se livrează în flacoane cîte 250–500 ml, se păstrează la temperatura nu mai mare de 22°C.

Substituenţii de sînge cu acţiune dezintoxicantă, folosiţi cu scopul dezintoxicării organismului, trebuie să lege cît mai accelerat substanţele toxice.

Această proprietate o au mai ales preparatele moderne înlocuitoare de sînge, ca soluţii de PVP micromoleculară – hemodezul şi soluţia macromoleculară a alcoolului polivinilic – polidezul.

În alte ţări se livrează preparate analogice denumite periston-n, neocompensan ş. a.

Hemodezul prezintă o soluţie de PVP micromolecular 6% dizolvat în soluţia Ringer. Masa moleculară 12 000 ± 2 700. Lichid transparent slab gălbui, fără miros.

Prepararea: toate componentele se dizolvă în apă pentru injecţii, soluţia se filtrează, se toarnă în flacoane şi se sterilizează în autoclavă. Vîscozitatea relativă 1,5 ± 2,1; pH-ul 5,2–7,0.

Livrarea – în flacoane închise etanş din sticlă SN–2 cîte 100, 200 şi 400 ml. Flacoanele se astupă cu dopuri din cauciuc 25–P sau R–21. Dopul se fixează cu un căpăcel de aluminiu înşurubat, iar pe deasupra se vălţuieşte un alt capac. Conservarea – la temperatura 0–20°C.

În cazul dezetanşeităţii, apariţiei opalescenţei sau a precipitatului soluţiile sînt interzise pentru administrare.

Îngheţarea repetată pînă la –20 şi –40°C nu are nici o influenţă asupra calităţii preparatului.

Se administrează hemodezul cu o viteză de 40–80 picături pe minut. Dacă nu este posibilitate de a introduce preparatul intravenos, se admite perfuzia subcutanată, însă efectul în cazul dat este mai slab.

Dintre preparatele dezintoxicante mai pot fi menţionate: disolul, trisolul, acesolul, clorosolul – soluţii pentru administrare specială, destinate tratării bolnavilor de holeră El-Tor (Inaba), dizenterie acută, intoxicaţii alimentare.

Toate preparatele sus-menţionate reprezintă soluţii compuse ale sărurilor folosite pe larg în practică. Bunăoară, clorosolul conţine: natriu acetat 3,6 g, natriu clorid 4,75 g, kaliu clorid 1,5 g, apă pentru injecţii pînă la 1 l. Clorosolul este o soluţie limpede incoloră cu mediu slab bazic (pH 6,5–7,5). Tehnologia preparării este obişnuită. Sterilizarea – în autoclave. Livrarea – în flacoane SN–2 cîte 400 ml.

30.11.10. Seturi de administrare

Recipientele şi trusele pentru condiţionarea şi administrarea perfuziilor trebuie să asigure menţinerea clarităţii, sterilităţii şi apirogenităţii în timpul stocării şi aplicării clinice. Închiderile recipientelor trebuie să faciliteze inserţia seturilor de administrare şi un flux corespunzător al perfuziilor.

Flaconul de sticlă sau material plastic este pus în legătură cu o trusă de perfuzie, curgerea lichidului avînd loc datorită gravităţii. Un tub permite ca aerul să intre în recipient pentru a păstra presiunea internă. Trusa de perfuzie este pusă în legătură cu recipientul; o cameră picurătoare transparentă permite urmărirea vizuală a vitezei de scurgere; un şurub cu clemă sau o pensă intercalată în tubul de scurgere permite reglarea vitezei de scurgere. La capătul inferior este adaptat un ac pentru introducerea în venă.

Ori de cîte ori este posibil se folosesc flacoane pentru o singură utilizare, resturile de lichid fiind îndepărtate. Este recomandabil ca trusele de perfuzii să fie folosite o singură dată. O eventuală refolosire se face numai după spălarea şi sterilizarea acestora.

Capitolul 31

FORMELE MEDICAMENTOASE CU CEDARE PROGRAMATĂ A PRINCIPIULUI ACTIV

Utilizarea formelor medicamentoase clasice nu satisface pe deplin cerinţele înaintate de către farmacoterapia contemporană.

Se ştie că administrarea unui medicament este urmată de un efect terapeutic care este în funcţie de apariţia, intensitatea şi durata acţiunii farmacologice. Uneori această acţiune apare imediat după administrare, alteori se manifestă cu întîrziere, care în mare măsură depinde de factorii biofarmaceutici (proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase, originea şi cantitatea substanţelor auxiliare, forma medicamentoasă şi calea de administrare, procedeele tehnologice). Modificînd aceşti factori, putem influenţa dirijat asupra cedării principiului activ din forma medicamentoasă, fapt care va influenţa corespunzător acţiunea farmacologică şi efectul farmacoterapeutic. Astfel regimul optim de dozare este acela de a atinge imediat concentraţia terapeutică şi menţinerea acestui nivel pe o durată de timp scontată, lucru pe care nu-l putem observa la formele medicamentoase tradiţionale (fig. 233). In acest context prezintă interes realizarea de forme medicamentoase noi care vor permite o cedare programată a substanţei medicamentoase. Deosebim cîteva direcţii de creare a medicamentelor cu cedare programată:

1. Medicamente cu cedare tardivă care sînt constituite dintr-o doză de principiu activ ce acţionează obişnuit şi o doză de substanţă eliberată după ce învelişul acesteia, rezistent în sucul gastric, este degradat în intestin.

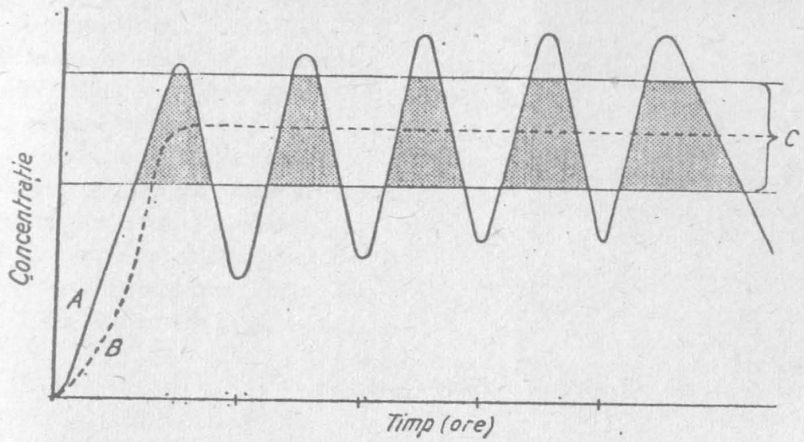


Fig. 233. Variaţiile concentraţiilor sanguine prin administrarea de doze repetate, comparativ cu administrarea unui preparat oral cu acţiune prelungită: A — administrarea tradiţională; B — administrarea unui preparat cu acţiune prelungită; C — zonă a concentraţiei terapeutice utile

2. Medicamente cu cedare repetată care conţin mai multe doze de substanţă medicamentoasă, o doză de atac şi doze de menţinere eliberate treptat.

3. Medicamente cu cedare prelungită la care substanţa activă este eliberată treptat în cantitate necesară pentru a substitui principiul activ sau metabolitul său eliminat din organism.

4. Medicamente cu cedare susţinută la care efectul farmacoterapeutic se instalează imediat şi rămîne constant mai mult timp.

5. Medicamente cu distribuirea substanţelor medicamentoase la organul ţintă.

Majoritatea medicamentelor de acest tip, produse de diferite firme, cedează prima doză pentru un efect rapid şi o cantitate de substanţă determinată care menţine efectul terapeutic (fig. 234).

Căile principale de realizare a acestor medicamente pot fi numite: modificarea radicală a moleculei de substanţă activă, astfel încît biotransformarea sa în organism să fie cu mult întîrziată (sulfamide, derivaţii fenotiazinici etc.); Optimizarea unor medicamente din care substanţa activă nemodificată este cedată organismului în ritmul în care se produce biotransformarea şi eliminarea; modificările formei medicamentoase prin intermediul substanţelor auxiliare sau procedeelor tehnologice (acoperirea cu filme, încorporarea într-o matriţă inertă; formarea de complecşi cu substanţele auxiliare etc.).

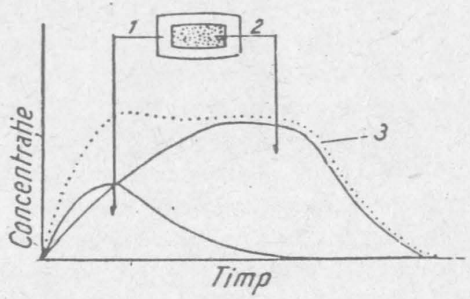


Fig. 234. Schema acțiunii prelungite a unui preparat oral: 1 — doza pentru răspuns imediat; 2 — doza de susținere; 3 — răspuns total

Dintre medicamentele cu cedare programată putem numi: comprimatele cu cedare dirijată; spansulele; sistemele terapeutice (transfuzabile, perorale, transdermale, rectale, vaginale etc.), sistemele de transport la țintă a substanțelor medicamentoase (dirijate cu magnet, lipozomi, nanocapsule, enzime imobilizate etc.).

31.1. COMPRIMATE CU CEDARE DIRIJATĂ

Astfel de comprimate pot fi obținute prin comprimarea unui amestec de grupe de granulate care au fost în prealabil tratate în mod diferit. O parte din granulate sînt alcătuite din substanța activă neprelucrată care va constitui doza inițială. Cealaltă porțiune de granulate este acoperită cu diferite învelișuri, în special cu material hidrofob, care vor ceda substanța activă în tractul gastrointestinal într-un anumit ritm fără a fi modificat esențial de valorile pH-ului.

Deosebim și comprimate alcătuite dintr-un nucleu central acoperit, peste care se suprapune o cantitate de substanță activă care este cedată rapid. Datorită învelișului enteric, substanța activă din nucleu constituie doza de menținere.

Alt tip de comprimate sînt comprimatele cu acțiune repetată, la care dozele de substanță activă sînt separate printr-un înveliș enteric (derivați de celuloză, derivați acrilici etc.).

31.2. SPANSULELE

Prezintă capsule gelatinoase operculate cu conținut de microgranule sferice acoperite cu învelișuri diferite sau fără înveliș. Spre exemplu concentrația necesară de amfetamină timp de 12 ore poate fi realizată divizînd doza totală în patru fracțiuni egale utilizate imediat, apoi peste 3 și 6 ore după administrare (fig. 235).

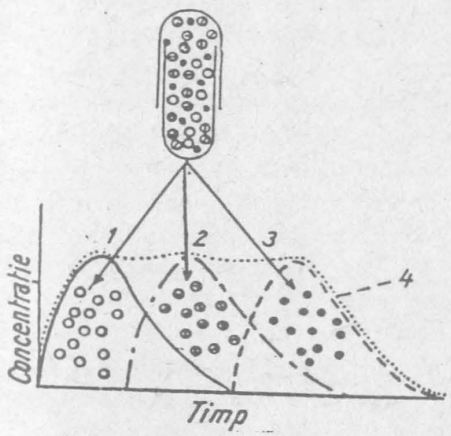


Fig. 235. Schema cedării dintr-un preparat tip "spansulă": 1 — doza pentru răspunsul imediat; 2 — prima doză pentru acțiune susținută; 3 — a doua doză pentru acțiune susținută; 4 — efect terapeutic total

Microgranulele pot fi preparate pe bază de cristale de zahăr, peste care se aplică învelișuri de substanță sub formă de soluții prin drajefiere sau pe baza particulelor de substanță activă de anumite mărimi.

Microgranulele sferice de aceeași mărime diferit colorate (care indică gradul de cedare) sînt introduse în capsule gelatinoase operculate. Fiecare capsulă conține 50–400 granule. De obicei, se folosesc trei grupe de microgranule, însă numărul fracțiilor poate varia de la 2 la 8. Exemple de spansule: *Dexamil* (amfetamină sulfat și amobarbital); *Eskarbarb* (fenobarbital); *Prydon* (alcaloizi din mătrăgună) etc.

31.3. SISTEMELE TERAPEUTICE

Sistemul terapeutic reprezintă un donator al unei sau cîteva substanțe medicamentoase, care le cedează constant un timp determinat. Avantajul principal este că el controlează terapia medicamentoasă într-un timp dat limitat.

Spre deosebire de alte forme medicamentoase, sistemele terapeutice cedează substanța medicamentoasă cu o viteză constantă ori programată în prealabil de micșorarea constantă a substanței. În ambele cazuri are loc echilibrarea dintre dozele substanței medicamentoase administrată și cedată, ce asigură concentrația în plasmă și în țesut pe timpul programat.

Alt avantaj este acela că efectul terapeutic se atinge cu doze mai mici, ce desigur contribuie la micșorarea fenomenelor colaterale.

Fiecare sistem terapeutic este alcătuit din patru elemente (fig. 236).

În sistemul terapeutic (A) se încorporează substanța medicamentoasă cu acțiune farmacologică concentrată, proprietăți fizico-chimice necesare și

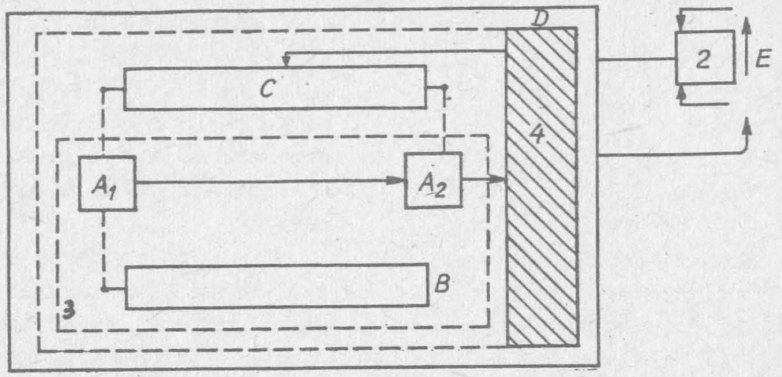


Fig. 236. Schema sistemului terapeutic: A – substanţa medicamentoasă; B – sistem care reglează cedarea substanţei medicamentoase; C – program terapeutic; D – platformă; E – sistem biologic

parametri farmacocinetici stabiliţi. Aceasta asigură cedarea substanţei medicamentoase de la locul de eliberare la organul necesar. De obicei se alege o substanţă medicamentoasă cu o perioadă de înjumătăţire biologică mică. B – sistemul care verifică cedarea substanţei medicamentoase (A) se află în platforma (D) ori în elementul ei de suport. El răspunde de cedarea substanţei medicamentoase după un program terapeutic comandat preliminar şi constă din patru elemente: 1 – rezervorul cu substanţa medicamentoasă; 2 – elementul de verificare (control); 3 – sursa de energie; 4 – suprafaţa de contact pentru cedarea substanţei medicamentoase. La rîndul său, rezervorul pentru substanţa medicamentoasă reprezintă o pompă cu o cameră sau multicamere ce asigură stabilitatea substanţei medicamentoase, elementul de control răspunde de începutul procesului de cedare a substanţei medicamentoase, iar sursa de energie efectuează transportul moleculelor substanţei medicamentoase din rezervor pînă în mediul biologic. Drept sursă servesc energia fizico-chimică, mecanică, electrică, nucleară etc.

Sistemele terapeutice confecţionate pe baza polimerilor cu substanţă medicamentoasă servesc exemple de utilizare a energiei fizico-chimice. Cea mecanică se foloseşte în aşa-numitele elastomere, care pot transporta substanţa medicamentoasă în lichidul biologic. Stimulatoarele cardiotonice tip "Peismeyker" se consideră vestitorii sistemelor terapeutice şi exemple de utilizare a energiei electrice şi a celei nucleare.

Substanţa medicamentoasă poate fi cedată din sistem ori printr-un orificiu (perforaţie), ori prin toată suprafaţa. Bunăoară sistemele gastrointestinale

tip "Oros" au un orificiu, iar lamelele oftalmologice tip "Okusert" etc. cedează substanţa medicamentoasă prin toată suprafaţa de contact.

Programul terapeutic (C) este inclus în sistemul terapeutic, pentru a efectua în prealabil cursul de tratare programat.

În sfîrşit platforma (D) ori elementul purtător uneşte într-un ansamblu toate elementele sistemului terapeutic, deci are rolul unei unităţi funcţionale, care intră în contact cu sistemul biologic.

În dependenţă de locul administrării se determină dimensiunea ei, forma şi caracteristicile tehnice.

Platforma trebuie să satisfacă următoarele cerinţe: siguranţă, comoditate de administrare atît pentru medic, cît şi pentru bolnav. Materialul din care este confecţionată trebuie să fie inert faţă de substanţa medicamentoasă, cît şi faţă de organismul bolnavului.

Cunoaştem sisteme terapeutice cu acţiune sistemică şi locală.

31.3.1. Sisteme terapeutice cu acţiune sistemică

Aici pot fi menţionate sistemele pentru transfuzii, transdermale, orale şi rectale.

Sisteme terapeutice transfuzabile. Din cele pentru transfuzii poate fi indicat sistemul "Travenol", care reprezintă un infuzor pentru 24 ore, în care principalele elemente funcţionale sînt rezervorul de 60 ml cu substanţa medicamentoasă sub presiune; un ventil de control; un filtru micronic şi un tub-irigator.

Sistemul foloseşte energia mecanică (presiunea hidrostatică). Substanţa medicamentoasă se află în soluţia rezervorului sub presiune, care depăşeşte considerabil presiunea în zona sistemului biologic unde este aplicat. Sistemul devine independent de presiunea mediului ambiant şi efectuează o cedare constantă (scurgere a lichidului) un timp anumit. Sistemul este înzestrat de asemenea cu un filtru antibacterian, care preîntîmpină invazia microorganismelor.

Viteza de cedare este programată astfel încît timp de 24 ore la 28°C se asigură o alimentare constantă de 48 ml soluţie 5% dextroză, în care este dizolvată substanţa medicamentoasă. Avantajul sistemului "Travenol" – bolnavul nu este ţîntuit la pat.

Sistemul are perspectiva de a trata bolnavii cu antibiotice, preparate citostatice, anticoagulanţi.

O altă categorie de sisteme cu cedare controlată sînt dispozitivele de perfuzare cu program sau cu sensori. Dintre acestea, cele mai mult cercetate sînt sistemele cu cedare programată a insulinei. Aceste dispozitive portabile asigură o cedare cu viteză controlată, constantă, programată a insulinei sau uneori cu viteză variabilă. Implantarea cateterului se face subcutanat. Dispozitivele sînt înzestrate cu pompe peristaltice, pompe cu motor solenoid sau piezoelectric. Sînt în cercetare senzori pentru glucoză, care ar putea opera printr-un sistem feed-back cu pompa de insulină. În prezent pentru programarea debitului pompelor portabile este necesar să se cunoască nivelul glicemic sanguin.

31.3.2. Sisteme terapeutice transdermale

Sistemele terapeutice transdermale transportă în sistemul biologic substanţele medicamentoase încorporate în ele datorită difuziei moleculare prin pielea intactă. Viteza constantă a difuziei depinde de diferenţa concentraţiei de difuzie dintre sistem şi piele. Mai întîi din sistem se elimină o cantitate însemnată de substanţă activă, care "satură" segmentul pielii unde este aplicat sistemul.

În curînd se stabileşte o viteză constantă de cedare şi într-un timp scurt se atinge concentraţia sanguină necesară. După ce sistemul s-a consumat, ea cade mai jos de cea eficientă optim. Cantitatea substanţei medicamentoase încorporate în rezervor nu influenţează direct asupra concentraţiei sanguine, dar are o însemnătate hotărîtoare pentru durata acţiunii sistemului.

Substanţa medicamentoasă cedată cu o viteză oarecare, preliminar programată, preîntîmpină supradozarea. Aceasta însă nu exclude capacitatea de a ceda mai repede sau mai încet substanţa medicamentoasă, deoarece ultima depinde de penetrarea pielii.

Elaborînd sisteme terapeutice transdermale, este necesar de atras atenţia la faptul că stratul corneu al pielii *(stratum corneum)* constituie o membrană heterogenă alcătuită din două faze care conţin elemente atît hidrofile, cît şi lipofile.

Transportul substanţei medicamentoase prin *stratul corneu* poate fi prezentat prin relaţia:

$$x = \frac{D \cdot k}{h} \cdot \Delta C_s, \text{ unde}$$

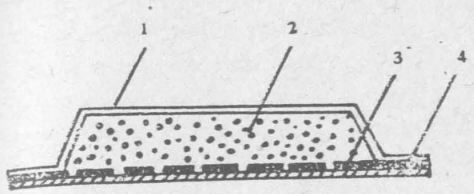


Fig. 237. Sistemul terapeutic transdermal (schema): 1 – folie protectoare; 2 – rezervor cu substanţă medicamentoasă; 3 – membrana microporoasă; 4 – bandă adezivă

x – cantitatea de substanţă ce a penetrat; D – constanta difuziei substanţei medicamentoase în stratul corneu; k – coeficientul de partiţie dintre stratul corneu şi vehicul; h – grosimea stratului corneu; ΔC_s – diferenţa de concentraţii pe ambele părţi ale stratului corneu.

În fig. 237 este prezentată schema sistemului terapeutic transdermal.

Penetraţia substanţelor medicamentoase depinde de natura lor fizico-chimică. Substanţele macromoleculare nu pot atinge efectul terapeutic necesar din cauza că ele nu difuză prin spaţiul interstiţial al stratului corneu.

În prezent cunoaştem sisteme terapeutice transdermale cu diferite substanţe medicamentoase: scopolamină *(Scopoderm TTS,* Transidermscop); nitroglicerină *(Nitroderm TTS, Transiderm-Nitro, Deponit, Nitro-Dur, Nitro-Disc);* clonidină *(Catapres TTS)* etc.

După cum se vede din fig. 237, sistemul terapeutic transdermal este alcătuit din: plastul superior protector (membrana protectoare–1); rezervorul purtător solid, care conţine substanţa medicamentoasă (2); elementul de control (membrana microporoasă–3); stratul adeziv (4) care fixează sistemul de piele; folia protectoare, care se înlătură de către bolnav înainte de aplicare.

Privite exterior, sistemele transdermale reprezintă emplastre de o anumită grosime şi diferită suprafaţă (150 μm şi 2,5–20 cm^2). Se aplică în diferite regiuni ale corpului: pe partea interioară a braţului, pe piept, după ureche şi în alte locuri.

31.3.3. Sisteme terapeutice perorale.

Eficacitatea substanţelor medicamentoase administrate per os depinde de solubilitatea lor. Procesul dizolvării în tractul gastrointestinal depinde de diferiţi factori, cum ar fi cantitatea conţinutului gastric (stomacal), peristaltica, mediul pH, temperatura.

Pentru a exclude influenţa acestor factori, în ultimele două decenii au fost efectuate cercetări pentru crearea formelor medicamentoase orale cu acţiune prelungită. Ca rezultat au apărut comprimate orale numite: Retard, Slow-realese, Long-actining, sustained-realese, deport etc.

Ca exemple servesc sistemele osmotice tip "Oros" (fig. 238).

Com. 178

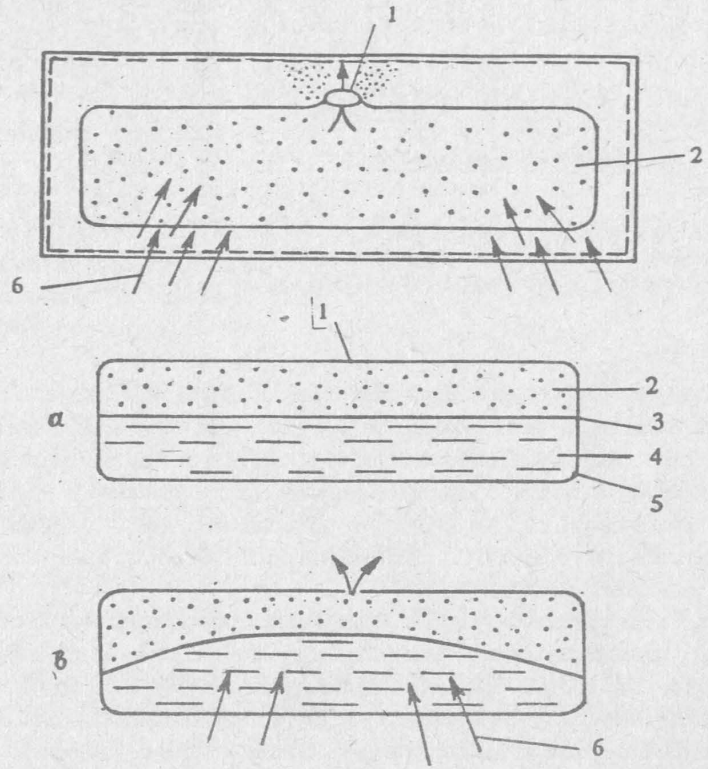


Fig. 238. Schema unui sistem terapeutic osmotic "Oros": 1 — orificiu de o anumită dimensiune; 2 — rezervor cu substanţă medicamentoasă; 3 — membrană; 4 — forţa motrice osmotică (propulsor); 5 — membrană semipermeabilă; 6 — flux apos

Încorporînd metroprololul şi oxiprenololul în sistemele terapeutice orale, firma Ciba-Geigy livrează pe piaţă aşa preparate ca "Lopresor" şi "Trasicor". Aceste sisteme terapeutice utilizează diferenţa de presiune osmotică a substanţei medicamentoase dizolvată în interiorul sistemului şi cea din mediul biologic, spre a determina eliberarea soluţiei medicamentoase printr-un orificiu care reglează debitul. Sistemul "Oros" se foloseşte prin administrare per os. Se folosesc astfel de pompe osmotice implantabile şi pentru perfuzarea unor soluţii medicamentoase timp de 1–2 săptămîni cu viteză constantă, controlată.

Un alt sistem terapeutic, conţinînd o substanţă medicamentoasă antihipertensivă, este sistemul terapeutic transdermic Catapres-TTS cu clonidină. Un studiu pe voluntari privind transferul transdermic al clonidinei a

arătat că starea staţionară a clonidinei plasmatice se obţine în 72 ore după aplicarea sistemului şi creşte liniar o dată cu creşterea dozei. Existenţa unor mari variaţii interindividuale necesită titrarea subiecţilor cu discuri mai mari sau cu un număr mai mare de discuri mici de Catapres-TTS. Nu s-au constatat diferenţe semnificative în nivelul clonidinei în dependenţă de locul de aplicare – pe piept sau pe braţ. După îndepărtarea unui sistem şi înlocuirea cu altul, concentraţia staţionară plasmatică a clonidinei nu s-a modificat. Sistemul terapeutic Catapres-TTS este indicat în tratamentul hipertensiunii moderate.

31.3.4. Sisteme disperse solide

Biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase greu solubile în mare măsură depinde de dimensiunea particulelor. Procesul solubilizării substanţelor medicamentoase greu solubile este legat cu fenomenul schimbului de faze la interfaţa: substanţă solidă – lichid biologic.

Intensitatea procesului dat depinde de mărimea suprafeţei de contact a fazelor. De aceea primul pas în direcţia dată a fost micronizarea substanţei. Însă ultima nu totdeauna duce la mărirea vitezei de solubilitate şi absorbţie a substanţelor medicamentoase. Cauza este mărirea forţelor intermoleculare de aderare, existenţa încărcăturilor electrice pe suprafaţa particulelor – ce duc la aglomerarea (agregarea) lor.

În ultimii ani se fac cercetări intense pentru a elabora aşa-numitele sisteme disperse solide. Ele prezintă sisteme disperse ale unei sau a cîtorva substanţe medicamentoase într-un vehicul solid – matriţă. Se prepară prin topire sau dizolvare şi de asemenea prin sublimare. Volatilizînd solventul, ori prin sticlarea aliajului la interfaţă, are loc formarea unui strat monomolecular de substanţă medicamentoasă, timpul fiinţării căruia depinde într-o măsură oarecare atît de viteza de volatilizare a solventului şi de temperatura sticlării, cît şi de raportul molar al componentelor sistemului dispers dur. Mediul de dispersie al sistemului dispers solid (SDS) (formarea căruia are loc o dată cu faza dispersată) permite fixarea în stare izolată a moleculelor condensate ale substanţei medicamentoase şi evitarea formării locurilor de acţiune colectivă a electronilor. Astfel are loc imobilizarea fizică a substanţei medicamentoase pe matriţa-vehicul, care preîntîmpină formarea şi creşterea cristalelor. S-a stabilit că prin prepararea sistemelor disperse solide raportul dintre mediul de

dispersie şi faza dispersată schimbă simţitor viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase încorporată în SDS. Folosirea SDS în tehnologia farmaceutică permite de a mări considerabil viteza de dizolvare a substanţelor medicamentoase greu sau slab solubile şi,deci, de a mări biodisponibilitatea lor; de a crea forme cu acţiune prelungită a substanţelor medicamentoase uşor solubile (dacă mediul de dispersie va fi prezentat de o matriţă insolubilă); de a mări exactitatea dozării; de a micşora doza curativă a substanţei medicamentoase păstrînd la nivelul necesar efectul curativ.

Sisteme terapeutice rectale. Sistemele terapeutice rectale amintesc pompa osmotică ALZET-mini. Avantajul acestor sisteme constă în aceea că manifestă acţiunea lor independent de pH-ul conţinutului, componenţa şi volumul lui, peristaltica rectală etc. Primele sisteme terapeutice rectale de acest tip au fost cele cu antipirină. Rezultatele sînt aceleaşi, ca şi la sistemele perorale.

31.3.5. Sisteme terapeutice cu efect local

Din această grupă fac parte sistemele terapeutice oftalmice, vaginale, uretrale etc. Primul reprezentant al lor este TS "Ocusert" (ALZA, corp. Polo Alto, California) – o unitate de difuzie care mai bine de 10 ani se foloseşte cu succes în clinică la tratarea glaucomei, infecţiilor bacteriene şi de virus.

Schema este prezentată în fig. 239.

Rezervorul cu substanţă medicamentoasă se fixează între două membrane sintetice, care prestabilesc cedarea. Principiul acţiunii se bazează pe difuzie. Ca substanţă medicamentoasă se foloseşte pilocarpina. Sistemul aproape este lipsit de acţiune colaterală. Este programat pentru cedarea pilocarpinei timp de 7 zile cu o viteză de 20 sau 40 mg pe oră, ce corespunde 1/6 sau 1/7 părţi din cantitatea pilocarpinei, folosită pe calea clasică.

31.3.6. Sisteme mucoadezive

In ultimul deceniu tot mai pe larg se utilizează formele medicamentoase mucoadezive, care se aplică pe mucoase, smalţ etc. şi sînt destinate atît pentru acţiunea sistemică, cît şi locală. Această cale de administrare este bazată pe capacitatea biomaterialelor de a permite sau de a reţine absorbţia diferitelor substanţe medicamentoase.

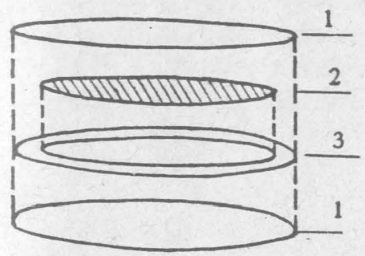


Fig. 239. Schema sistemului terapeutic "Ocusert": 1 – membrana polimerului care prestabileşte cedarea substanţei medicamentoase; 2 – rezervor cu substanţa medicamentoasă; 3 – inel care se aplică pe sclerotică

Formele medicamentoase mucoadezive permit de a efectua uşor dozarea substanţelor medicamentoase, deoarece toată doza se află în afara organismului şi numai contactează cu el. In caz de supradozare, forma medicamentoasă poate fi uşor înlăturată.

Cel mai des se folosesc comprimate mucoadezive, care se aplică pe mucoasa bucală, smalţul dinţilor etc.

Astfel, E.M.Diug şi N.T.Ciobanu au realizat administrarea fenibutului sub formă de comprimat mucoadeziv aplicat pe mucoasa bucală şi destinat pentru acţiune sistemică şi ai natriului fluorid sub formă de comprimat adeziv cu acţiune locală pe smalţul dintelui. Schema acestor comprimate este prezentată în fig. 240. Comprimatele sînt alcătuite din stratul bioadeziv (1) cu conţinut de substanţă activă, stratul protector (2) care apără substanţa activă de a fi spălată de lichidul bucal şi stratul adeziv protector (3) care protejează mucoasa de acţiunea nocivă a natriului fluorid.

31.3.7. Sisteme terapeutice vaginale şi intrauterine

Sistemul terapeutic cu progesteron *(Progestasert)* eliberează progesteronul intrauterin, 65 µg/zi, timp de un an sau trei ani, acţionînd ca antihemoragic sau contraceptiv (fig. 241). Sistemul este alcătuit dintr-o matriţă (în formă de inel) acoperită cu un portbiologic din silicon. Sistemul dat poate fi

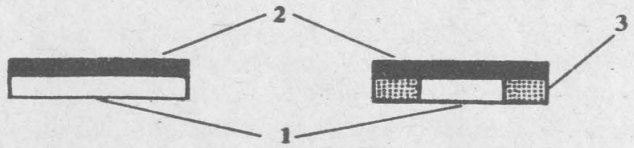


Fig. 240. Structura comprimatelor mucoadezive: 1 – stratul bioadeziv; 2 – stratul protector; 3 – stratul adeziv protector

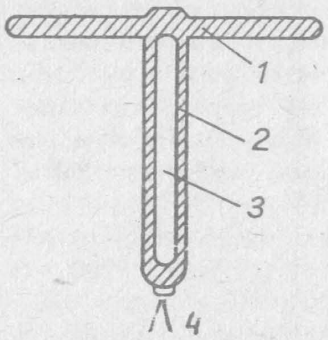


Fig. 241. Schema dispozitivului Progestasert: 1 — braţ de ancorare intrauterin; 2 — rezervor cu progesteron; 3 — membrană de polimer care controlează difuzia; 4 — fire

folosit pentru a provoca avortul, cînd în sistem, în calitate de substanţă medicamentoasă, se foloseşte prostaglandina sintetică.

Efectul terapeutic este combinat cu cel mecanic.

31.3.7. Sisteme de transport la ţintă a substanţelor medicamentoase

Deşi astăzi se cunosc substanţe medicamentoase deosebit de eficiente, efectul lor este uneori diminuat din cauza dificultăţii de a-şi găsi "drumul" la locul acţiunii într-o concentraţie corespunzătoare. Astfel, există mii de substanţe cu activitate antitumorală remarcabilă *in vitro*. Totuşi, după administrare la animale se evidenţiază limitările utilizării lor, deoarece cantitatea de substanţă necesară pentru un efect terapeutic în celulele tumorale este toxică pentru ţesutul normal. Un alt exemplu care ilustrează necesitatea unei terapii la ţintă nu numai de organ, ci şi de celulă, îl reprezintă unele boli genetice care se manifestă prin defecte enzimatice. În acest scop se foloseşte un complex al substanţei medicamentoase ori al enzimei cu un transportor, din care se eliberează substanţa activă într-un tip particular de celulă.

În transportul selectiv al substanţelor medicamentoase din circulaţie sau de la anumite locuri de administrare pînă la locurile specifice de acţiune, sistemul de transport trebuie să străbată numeroase bariere. Administrarea sistemelor de transport se poate face pe diferite căi de administrare: i. v., i. p., s. c., p. o. etc. Transportul se face, de obicei, pe căile proprii de distribuţie ale organismului şi, în primul rînd, prin sistemul vascular. Barierele care trebuie depăşite pentru realizarea concentraţiei medicamentoase eficiente în celulele ţintă sînt: endoteliul capilar, membrana bazală şi sistemul reticulohistocitar, iar după legarea complexului transportor – substanţă medicamentoasă de suprafaţa celulară, intervin şi barierele care delimitează diferite compartimente subcelulare care se opun includerii unor particule sau macromolecule transportoare ale substanţelor medicamentoase.

Transportul selectiv într-un organ sau sistem de organe se poate face prin reţinerea mecanică a unor *microsfere* în patul capilar al unui organ, ceea ce constituie un procedeu de ţintire pasivă.

După injectarea intravenoasă, particulele mai mari decît diametrul capilarelor sanguine (> 7 μm) sînt reţinute în cele mai mici vase pulmonare, în timp ce particulele mai mici de 7 μm vor depăşi acest pat capilar şi ajung în ficat şi splină, în care vor fi prelucrate de macrofagele acestor organe prin endocitoză. În caz că particulele sînt mici, ele pot părăsi circulaţia sistemică prin deschizăturile existente între celulele ce alcătuiesc vasele sanguine. Mărimea acestora este de 50–60 μm în endoteliul capilarelor pancreasului, intestinelor, rinichilor, în timp ce în cazul ficatului, splinei şi măduvei osoase ele au mărimea de 100–200 μm. Acest transport pasiv poate fi dirijat în anumite cazuri printr-un control exterior. Astfel, utilizarea de microsfere de 1–2 μm sau mai mari, conţinînd particule de magnetită, permit o conducere extracorporală prin folosirea unui cîmp magnetic puternic.

În componenţa acestor preparate sferice se încorporează materiale magnetice fin dispersate cum sînt magnetita ($FeO \cdot Fe_2O_3$), care fac condiţii bune pentru a fi localizate cu magnet extern. În calitate de fază de dispersie se folosesc apa purificată, soluţia fiziologică, soluţiile 25% de albumină etc. Se folosesc ca substanţe roentgenocontraste dirijate de magnet sau cu scop terapeutic, pentru a fi transportate la organul-ţintă.

Datele ştiinţifice şi experimentale asumate în prezent vorbesc despre un viitor însemnat al medicamentelor dirijate de magnet.

Cel de al doilea mod de transport la ţintă este cel care se referă la cedarea selectivă intracelulară a substanţei medicamentoase. O primă modalitate naturală este asemănătoare cu cea pasivă descrisă mai sus, dar prin utilizarea unor particule de dimensiuni mici. Acest procedeu permite tratarea unui număr de boli care implică macrofagele, cum sînt diferite boli parazitare, micotice şi bacteriene; leişmanioza, lepra, tuberculoza, neoplasmul sistemului fagocitar.

Studii numeroase au fost efectuate în acest sens cu ajutorul lipozomilor. *Lipozomii* (fig. 242) sînt particule microscopice care au una sau mai multe membrane alcătuite din straturi lipidice duble. Ei pot încorpora şi transporta substanţe medicamentoase solubile în apă în compartimentele apoase şi substanţe medicamentoase solubile în lipide în straturile lipidice duble. În ultimii 15–20 ani lipozomii au fost studiaţi mai intens decît orice alt tip de transportor medicamentos, pornind de la faptul că ei au devenit un model de membrană adecvat studierii proprietăţilor de permeabilitate a fosfolipidelor.

Metoda cea mai simplă de preparare a lipozomilor se bazează pe dispersarea (ultrasonoră) sistemului fosfolipid – mediu apos (emulsie A/U). În urma volatilizării solventului organic al fosfolipidelor se obţin lipozomi cu unul sau mai multe straturi.

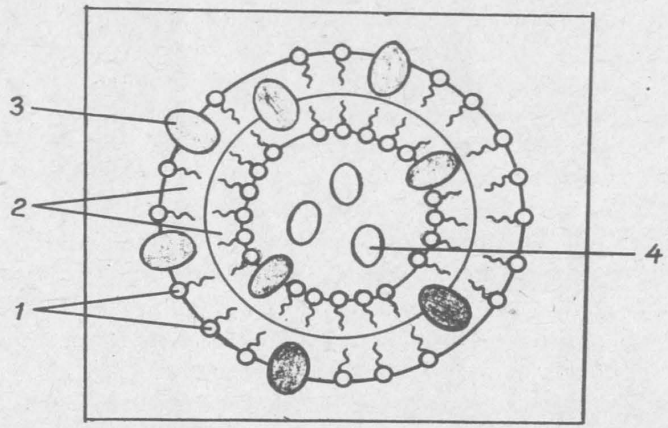


Fig. 242. Schema lipozomilor: 1 — partea polară (capul) moleculei fosfolipidei (rămăşiţa acidului fosforic); 2 — „coada" nepolară (rămăşiţa acizilor graşi); 3 — substanţe medicamentoase liposolubile; 4 — substanţe medicamentoase hidrosolubile.

Au fost obţinuţi lipozomi cu insulină, cu preparate chimioterapeutice etc. Administrarea lipozomilor în organism se poate face intravenos, subcutanat, intramuscular, sublingual, oral etc. În celulă lipozomii nimeresc de obicei ca rezultat al endocitozei (pinocitozei). Fiind înghiţiţi de membrana celulei, nimeresc astfel în vacuolă.

Fosfolipaza distruge stratul lipidic şi substanţa medicamentoasă se eliberează direct în interiorul celulei (transport intracelular). Aceasta permite de a crea preparate medicamentoase cu acţiune directă.

Lipozomii multilaminari pot interacţiona cu celulele prin diferite mecanisme: pătrundere prin endocitoză în aparatul lizozomal celular; fuziune cu membrana plasmatică a celulelor, iar după pătrundere în citoplasmă suferă degradarea sau fuzionează cu membrana organelor intracelulare; cuplare cu suprafaţa celulelor prin interacţiuni electrostatice, iar apoi înglobare prin fuziune sau endocitoză; constituenţii membranei lipozomale pot avea un schimb lipidic cu membranele celulare. Atunci cînd se încorporează substanţe medicamentoase în lipozomi în scopul unei cedări selective în anumite organe sau ţesuturi, tehnicile de dirijare urmăresc fie evitarea acumulării lipozomilor în locuri nedorite (reducînd astfel toxicitatea), fie optimizarea eliberării în celule specifice (potenţînd astfel efectul dorit).

Domeniile de cercetare cu obiectiv aplicativ ale lipozomilor sînt cele referitoare la îmbunătăţirea eficienţei terapeutice a unor substanţe medicamentoase cu indice terapeutic mic şi cu toxicitate ridicată; distrugerea unor agenţi patogeni intercelulari; activarea macrofagelor.

S-au constatat următoarele avantaje prin încorporarea substanţelor medicamentoase în lipozomi: diminuarea eliminării prin excreţie renală sau prin biodegradare a substanţei active; se modifică distribuţia substanţei medicamentoase; poate fi mascată acţiunea antigenică; este favorizată penetrarea intracelulară a substanţei active şi se pot diminua unele fenomene de rezistenţă; poate creşte specificitatea de acţiune; lipozomii sînt biodegradabili, netoxici. Dintre dezavantaje amintim: capacitatea redusă de încorporare; tropism accentuat pentru ficat şi splină; prepararea industrială şi conservarea, dificile încă.

Încorporarea de substanţe medicamentoase sau de enzime în **eritrocite,** eritrocite transformate în microcapsule prin învelire cu polimeri semipermeabili, sau folosirea de **microcapsule** sau **celule artificiale,** precum şi prin utilizarea de fibroblaşti şi leucocite în terapia de înlocuire a unor deficite ori deficienţe enzimatice, prezintă alte modalităţi de folosire a unor transportori celulari atît ca terapie de substituire, cît şi ca sistem de cedare a unor substanţe medicamentoase sau chiar de transport la ţintă a unor molecule încorporate.

Cercetarea **precursorilor medicamentoşi bioreversibili** a dobîndit amploare şi succese în ultimii 15–20 ani. Precursorii medicamentoşi bioreversibili sînt derivaţi chimici care au proprietăţi farmaceutice sau farmacocinetice superioare, îmbunătăţite, faţă de cele ale moleculelor substanţelor medicamentoase din care au provenit.

Conferind precursorilor medicamentoşi anumite caracteristici fizico-chimice, se poate realiza o cedare cu o viteză controlată, o micşorare a toxicităţii şi o dirijare spre locuri specifice a moleculelor substanţei medicamentoase. În scopul terapiei la ţintă, precursorul medicamentos trebuie să fie transportat uşor la locul acţiunii, iar preluarea sa de receptor să fie rapidă; la locul acţiunii precursorul trebuie să sufere o conversie selectivă, comparativ cu alte locuri, eliberînd substanţa medicamentoasă activă, inclusiv faţă de organe bine perfuzate ca ficatul şi rinichii; după hidroliza precursorului şi eliberarea substanţei active, aceasta trebuie să fie reţinută de ţesutul afectat. Pînă în prezent s-au obţinut unele succese legate de transportul specific la ţintă prin intermediul precursorilor medicamentoşi, deşi există şi insuccese determinate de nerealizarea unuia sau altuia din factorii esenţiali enumeraţi mai sus.

O altă cale de dirijare a medicamentelor la ţintă este folosirea **enzimelor imobilizate.** Enzimele imobilizate reprezintă preparate farmaceutice, la care substanţa medicamentoasă este legată fizic sau chimic cu un purtător dur –

matriţă – cu scopul stabilizării substanţei active şi prelungirii acţiunii lor.

Enzima poate fi legată prin covalenţă cu faza dată, electrostatic, copolimerizat, inclusă în lipozom, în polimer, încapsulat etc.

Cel mai des enzima este legată cu polimeri (insolubili sau hidrosolubili) prin covalenţă: (celuloză, poliacrilamidă, polizaharide etc.).

Scopul enzimelor imobilizate urmăreşte crearea preparatelor medicamentoase, substituirea enzimelor naturale în organism în cazul afecţiunilor genetice (glucoza-6-fosfatdehidrogenaza etc.), ori în calitate de agent, care specific distruge produsele toxice ce apar în urma schimbului de substanţe din organism.

Imobilizarea măreşte stabilitatea fermenţilor şi prelungeşte acţiunea lor.

Azi cu scop terapeutic se folosesc pe larg preparate imobilizate ale enzimelor, hormonilor, mucopoliglucidelor etc.

Cercetările privind terapia specifică de organ şi mai ales de tip de celulă au deschise şi alte orizonturi: folosirea oligozaharidelor sub forma hidraţilor de carbon legaţi de proteine (lecitine), care se cunosc că există pe suprafaţa celulelor; utilizarea de anticorpi antireceptori farmacologic activi; utilizarea de analogi ai oligonucleotidelor ca substanţe medicamentoase.

Prin aceste modalităţi de medicaţie, farmacoterapia îşi pregăteşte armamentariumul adecvat unei terapii la nivel molecular, în pas cu cele mai noi cuceriri ale biologiei şi imunologiei. În literatura de specialitate există lucrări experimentale preclinice şi clinice care, aplicînd diferite concepte, abordează o medicaţie la ţintă, cu specificitate de organ sau de celulă.

BIBLIOGRAFIE

1. *Valentin Stroescu.* Bazele farmacologice ale practicii medicale. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1989. Vol. 1.—565 p. Vol. 2.—566 p.

2. *Victor Stănescu.* Tehnică farmaceutică. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1983. — 487 p.

3. Farmacopeea Română. — Ed. a IX—a. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1976. — Suplimente (1981, 1984).

4. *Fica C.* Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1983. — 439 p.

5. *Grecu I., Popovici V.* Substanţe farmaceutice auxiliare. — Timişoara: Ed. Făclia, 1988. — 239 p.

6. *Grecu I., Curca E.* Stabilitatea medicamentelor. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1987. - 373 p.

7. *Ionescu Stoian* et. al. Tehnică farmaceutică. *Ionescu Stoian, Ciocănelia V., Adam L., Rub-Soidac A., Ban I., Georgescu E., Savopol E.* — Bucureşti: Ed. didactică şi pedagogică, 1974. — 743 p.

8. *Leucuţă S.* Introducere în biofarmacie. — Cluj-Napoca: Dacia, 1975. — 230 p.

9. *Leucuţă S.* Farmacocinetica în terapia medicamentelor. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1989. — 271 p.

10. *Popovici A., Ban I.* Supozitoare. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1988. — 262 p.

11. *Popovici A.* Unguente farmaceutice. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1980. — 345 p.

12. *Popovici A., Gafiţeanu E.* et. al. Preparate farmaceutice. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1987. — 711 p.

13. *Popovici A.* Reologia formelor farmaceutice. — Bucureşti: Ed. Medicală, 1985. — 349 p.

14. *Алюшин М.Т., Артемьев А.И., Тракман Ю.Г.* — Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. М.: Медицина, 1974. — 152 с. — Библиогр. с. 76—80 (79 назв.) и с. 148—151 (68 назв.).

15. *Барбэрошие И. Е., Богачева Л. Г., Прокопишин В. И.* Гидрофобные защитные средства. — Кишинев: Штиинца, 1975. — 65 с.

16. *Гендролис А. — Ю.А.* Глазные лекарственные формы в фармации. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

17. Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик. Министерство здравоохранения СССР. — 11-е изд. 1987. — Вып. 1: Общие методы анализа. — М.: Медицина. — 336 с.; Министерство здравоохранения СССР. — 11-е изд. 1990. — Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М.: Медицина. — 400 с.

18. *Гурин И.С.* Классификация таблеток и их качество. — Ленинград, 1982. — 132 с.

19. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х т. — Кишинев: Картя молдовеняскэ, 1989. — Часть 1. — 542 с. — Часть 2. — 526 с.

20. *Муравьев И.А.* Технология лекарств: Учебник для фармац. фак. и ин-тов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — Т. 1—1980. — 391 с. — Т. 2. — 1980. — 393—794 с.

21. *Муравьева В.А.* Фармакогнозия. — М: Медицина, 1991. — 560 с.

22. *Солодовник В.Д.* Микрокапсулирование. — М.: Химия, 1980. — 216 с.

23. Справочник. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М.А.Клюева. 2-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 510 с.

24. *Тенцова А.И., Грецкий В.М.* Современные аспекты исследования и производства мазей. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.

25. *Тенцова А.И., Ажгихин И.С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: (Введение в биофармацию). — М.: Медицина, 1974. — 336 с. Библиограф. с.309—334.

26. Технология лекарственных форм: Учебник для студентов фармацевтических институтов: В 2-х т. — М.: Медицина, 1991. Том 1 / Под ред. Т.С.Кондратьевой. — 496 с. Том 2 / Под ред. Л.А.Ивановой. — 1991. — 544 с.

27. *Тривен М.* Иммобилизованные ферменты: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 213 с.

28. Химико-фармацевтическое производство за рубежом. Экспресс информация. ВНИИСЭНТИ.

CUPRINS

PREFAŢĂ 3

INTRODUCERE 5

Partea întîi. GENERALITĂŢI 7

Capitolul 1. Organizarea producerii de medicamente în condiţii de uzină 7
Capitolul 2. Stabilitatea medicamentelor 26
Capitolul 3. Procesele şi aparatele principale ale tehnologiei medicamentelor. Întrebările de producere generale 52
Capitolul 4. Pulverizarea şi cernerea corpurilor solide 68
Capitolul 5. Amestecarea lichidelor şi solidelor 87
Capitolul 6. Separarea corpurilor solide şi lichide 98
Capitolul 7. Procese de căldură. Încălzirea şi răcirea. Evaporarea. Uscarea 114
Capitolul 8. Solvenţi şi extragenţi 158

Paptea a doua. TEHNOLOGIA FORMELOR MEDICAMENTOASE 192

Capitolul 9. Preparate extractive din produse vegetale 192
Capitolul 10. Tincturi 227
Capitolul 11. Extracte 231
Capitolul 12. Uleiuri medicinale extractive 248
Capitolul 13. Preparate extractive maximal purificate (neogalenice) 252
Capitolul 14. Preparate medicamentoase de origine animală (opoterapicele) 272
Capitolul 15. Preparate din plante medicinale proaspete şi stimulatorii biogeni 309
Capitolul 16. Soluţii medicamentoase 318
Capitolul 17. Specii *(Species).* Pulberi *(Pulveris)* 342
Capitolul 18. Comprimate *(Tabulettae)* 350
Capitolul 19. Capsule gelatinoase *(Capsulae gelatinosae)* 447
Capitolul 20. Microcapsule *(Microcapsulae)* 464
Capitolul 21. Drajeuri. Microdrajeuri. Spansule. Granule 471
Capitolul 22. Forme medicamentoase gazoase 475
Capitolul 23. Suspensii şi emulsii farmaceutice. Linimente 489
Capitolul 24. Unguente şi paste 503
Capitolul 25. Emplastre. Lichide adezive. Sinapisme 528
Capitolul 26. Săpunuri *(Sapones)* 518
Capitolul 27. Forme medicamentoase rectale, vaginale şi uretrale. Creioane medicinale 540
Capitolul 28. Forme medicamentoase pediatrice şi geriatrice 557
Capitolul 29. Preparate oftalmice 561
Capitolul 30. Forme medicamentoase injectabile 567
Capitolul 31. Formele medicamentoase cu cedare programată a principiului activ 666
Bibliografie 683